

Departement für Nutztiere
Klinik für Reproduktionsmedizin
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. H. Bollwein

**Einfluss der Geburt auf die Blutlaktatkonzentration beim neugeborenen Kalb
– gleichzeitig eine Evaluation des portablen Blutgasanalyseystems i-STAT**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Eva-Maria Götz

Tierärztin
von Weissenburg/Bayern, Deutschland

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. Ulrich Bleul, Referent

Prof. Dr. med. vet. Regina Hofmann-Lehmann, Korreferentin

Zürich 2012

Meinen Eltern und meinem Mann

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG	1
SUMMARY	2
1. EINLEITUNG.....	3
2. LITERATURÜBERSICHT	4
2.1 Säure-Basen-Verhältnisse	4
2.2. Analytik des Säure-Basen-Status	5
2.3 Die Frühasphyxie des bovinen Neonaten.....	6
2.3.1 Bedeutung.....	6
2.3.2 Pathophysiologie der <i>Asphyxia fetale</i>	7
2.3.3 Einfluss der Geburt auf die Lebensfähigkeit des Kalbes.....	8
2.3.4 Diagnose der <i>Asphyxia fetale</i>	9
2.4 Blutgas- und Säure-Basen-Verhältnisse beim bovinen Neonaten.....	11
2.4.1 Verhältnisse beim nicht-asphyktischen Neonaten.....	12
2.4.1.1. pH	12
2.4.1.2 Kohlendioxidpartialdruck.....	12
2.4.1.3 Sauerstoffpartialdruck	13
2.4.1.4 Base Excess und Hydrogenkarbonatkonzentration	13
2.4.1.5 Sauerstoffsättigung	13
2.4.2 Verhältnisse beim asphyktischen Neonaten	14
2.4.2.1 pH	14
2.4.2.2 Kohlendioxidpartialdruck.....	14
2.4.2.3 Sauerstoffpartialdruck	15
2.4.2.4 Base Excess und Hydrogenkarbonatkonzentration	15
2.4.2.5 Sauerstoffsättigung	16
2.5 L-Laktat-Konzentration und dessen Verlauf post natum	16
2.5.1 Verhältnisse beim nicht-asphyktischen Neonaten.....	16
2.5.2 Verhältnisse beim asphyktischen Neonaten	17
2.6 Behandlung der <i>Asphyxia fetale</i>	17
2.7 Blutentnahme- und Blutlagerungssysteme.....	18
2.7.1 Heparin als Antikoagulans	18
2.7.2 Lagerung der Proben für die Blutgasanalytik.....	19
2.7.2.1 Einfluss der Lagerungsdauer und -temperatur auf den pH-Wert	21
2.7.2.2 Einfluss der Lagerungsdauer und -temperatur auf den pCO ₂	22
2.7.2.3 Einfluss der Lagerungsdauer und -temperatur auf den pO ₂	22
2.7.2.4 Einfluss der Lagerungsdauer und -temperatur auf den Base Excess und die Hydrogenkarbonatkonzentration	23
2.7.2.5 Einfluss der Lagerungsdauer und -temperatur auf die Sauerstoffsättigung	23

2.7.2.6 Einfluss der Lagerungsdauer und -temperatur auf die L-Laktat-Konzentration	24
3. MATERIAL UND METHODEN	25
3.1 Material	25
3.1.1 Probandenkollektiv	25
3.1.2 Geburtssituation	25
3.2 Methoden	26
3.2.1 Untersuchung und Pflege der Kälber nach der Geburt	26
3.2.2 Probengewinnung und -lagerung	28
3.2.3 Gruppeneinteilung	29
3.2.4 Versuchsaufbau und -durchführung	29
3.2.4.1 Vergleich des i-STAT mit dem Referenzgerät Rapidlab 248	29
Technische Daten des Rapidlab 248	30
Gemessene Parameter	30
Berechnete Parameter	31
Technische Daten des i-STAT-Analysators	32
Gemessene Parameter	33
Berechnete Parameter	34
3.2.4.2 Bestimmung des L-Laktats	34
3.2.4.3 Ablauf der Messungen zur Bestimmung des Einflusses der Lagerung auf die Ergebnisse der mobilen und stationären Blutgasuntersuchungen	35
3.3 Statistische Auswertung	36
3.3.1 Intraserielle Präzision des i-STAT	36
3.3.2 Auswertung der Daten des Vergleichs des i-STAT mit dem Referenzgerät Rapidlab 248	37
3.3.3 Auswertung der Daten über den Einfluss der Lagerung auf die Ergebnisse der Blutgasuntersuchungen sowie der postnatalen Blutgasverläufe	37
3.3.4 Statistische Signifikanz	37
3.3.5 Tierversuchsbewilligung	37
4. ERGEBNISSE	38
4.1 Intraserielle Präzision des i-STAT	38
4.2 Vergleich des i-STAT mit dem Referenzgerät Rapidlab 248	39
4.2.1 Vergleich gemessener Parameter	40
4.2.1.1 pH	40
4.2.1.2 Kohlendioxidpartialdruck	41
4.2.1.3 Sauerstoffpartialdruck	41
4.2.2 Vergleich berechneter Parameter	42
4.2.2.1 Base Excess	42
4.2.2.2 Hydrogenkarbonatkonzentration	43
4.2.2.3 Sauerstoffsättigung	44

4.2.2.4 Gesamthafter CO ₂ -Gehalt.....	45
4.2.3 L-Laktat-Konzentration	46
4.3 Korrelationen zwischen pH-Wert und L-Laktat.....	47
4.4 Korrelationen zwischen pH-Wert und pCO₂.....	49
4.5 Einfluss der Lagerungsgefäße, Lagerungsdauer und -temperatur auf die Ergebnisse der mobilen und stationären Blutgasuntersuchungen.....	51
4.5.1 Gemessene Parameter	52
4.5.1.1 pH	52
4.5.1.2 Kohlendioxidpartialdruck	55
4.5.1.3 Sauerstoffpartialdruck	58
4.5.2 Berechnete Parameter	61
4.5.2.1 Base Excess	61
4.5.2.2 Hydrogenkarbonat	63
4.5.2.3 Sauerstoffsättigung	66
4.5.2.4 Gesamthafter CO ₂ -Gehalt.....	67
4.5.3 L-Laktat	68
4.6 Postnatale Verläufe der Blutgasparameter	71
4.6.1 Gemessene Parameter	71
4.6.1.1 pH	71
4.6.1.2 Kohlendioxidpartialdruck	76
4.6.1.3 Sauerstoffpartialdruck	79
4.6.2 Berechnete Parameter	82
4.6.2.1 Base Excess	82
4.6.2.2 Hydrogenkarbonatkonzentration	85
4.6.2.3 Sauerstoffsättigung	89
4.6.3 L-Laktat	90
5. DISKUSSION.....	94
5.1 Vergleich der Messergebnisse des i-STAT mit dem Rapidlab 248	94
5.2 Korrelationen zwischen pH und L-Laktat-Konzentration beziehungsweise pCO₂.....	98
5.3 Einfluss der Lagerung auf die Ergebnisse der mobilen und stationären Blutgasuntersuchungen.....	99
5.4 Postnatale Verläufe der Blutgasparameter	106
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	115

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle des Metaboliten L-Laktat in der Pathophysiologie der Frühhasphyxie analysiert. Es konnte bestätigt werden, dass der Ausgleich des respiratorischen Anteils der Azidose innerhalb der ersten Lebensstunde durch Abatmung des Kohlendioxids erfolgt. Hingegen geschieht der Ausgleich der metabolischen Komponente der Azidose langsamer und ist bei nicht-asphyktischen Neonaten nach den ersten 12 Lebensstunden abgeschlossen. Bei asphyktischen Kälbern konnte eine durchschnittliche L-Laktat-Konzentration von 14.35 ± 5.47 mmol/L direkt post natum ermittelt werden, wohingegen nicht-asphyktische Kälber einen Mittelwert von 4.05 ± 1.53 mmol/L aufwiesen. Der L-Laktatspiegel der asphyktischen Kälber senkte sich innerhalb von 48 Stunden auf 1.27 ± 0.84 mmol/L ab. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Dystokien und der Entwicklung einer L-Laktat-Azidose im Neonaten liess sich herstellen. In einem weiteren Teilaspekt wurde die Anwendbarkeit des portablen Blutanalyseystems i-STAT für die Blutgasanalytik beim Neonaten untersucht. Es bestanden sehr gute Korrelationen zwischen den simultan ermittelten Messwerten des i-STAT und eines Referenzgerätes bei den Parametern pH-Wert ($r = 0.986$), Kohlendioxidpartialdruck ($r = 0.978$), Sauerstoffpartialdruck ($r = 0.817$), Base Excess ($r = 0.972$), Hydrogencarbonatkonzentration ($r = 0.965$), Sauerstoffsättigung ($r = 0.910$) und gesamthafter Kohlendioxid-Gehalt ($r = 0.962$).

SUMMARY

In the presented study, the role of the metabolite L-lactate in the pathophysiology of neonatal asphyxia was investigated. The assumption that the compensation of the respiratory part of the acidosis occurs within the first hour of life by expiration of carbon dioxide was confirmed. However, in non-asphyctic neonates the compensation of the metabolic component of the acidosis takes longer and is completed within the first 12 hours of life. In asphyctic calves L-lactate concentrations of 14.35 ± 5.47 mmol/L and in non-asphyctic calves concentrations of 4.05 ± 1.53 mmol/L were determined immediately post natum. The level of L-lactate in the asphyctic calves declined over 48 hours to 1.27 ± 0.84 mmol/L. A significant correlation between dystocia and the development of L-lactate-acidosis in the neonate could be established. In a further aspect, the applicability of the handheld blood analyser i-STAT for neonatal blood gas analysis was investigated. Very good correlations between the blood gas values determined simultaneously by the i-STAT and a reference analyser could be determined concerning the parameters pH ($r = 0.986$), partial pressure of carbon dioxide ($r = 0.978$), partial pressure of oxygen ($r = 0.817$), Base Excess ($r = 0.972$), concentration of hydrogen carbonate ($r = 0.965$), oxygen saturation ($r = 0.910$), and overall content of carbon dioxide ($r = 0.962$).

1. EINLEITUNG

Die Fröhasphyxie des Neugeborenen stellt die häufigste Todesursache beim Kalb in den ersten 24 Lebensstunden dar (AMMANN et al., 1974; MEE, 2008).

In der Literatur wird die Fröhasphyxie als eine sub natu entstehende, gemischt respiratorisch-metabolische Azidose, deren Ursache in der Beeinträchtigung des Gasaustausches zwischen Muttertier und Fetus während des Geburtsverlaufes zu suchen ist, beschrieben (WALSER, 1990). Hierbei kommen vor allem Verzögerungen im Geburtsablauf sowie verstärkte und über längere Zeit andauernde Zugkraft als auslösende Faktoren in Betracht. Es liegen diverse Untersuchungen über die Auswirkungen verschiedener obstetrischer Massnahmen bei Schweregeburten auf die Vitalität des entwickelten Kalbes vor (MAURER-SCHWEIZER und WALSER, 1977a; SZENCI, 1985b; SCHUIJT and TAVERNE, 1994; ZERBE et al., 2008). Jedoch wurden in diesen hauptsächlich die blutgasanalytischen Parameter zur Beurteilung der Vitalität des Kalbes herangezogen. Da es sich allerdings beim metabolischen Anteil der Azidose um eine L-Laktatazidose handelt (WAIZENHOFER und MÜLLING, 1978b; MÜLLING et al., 1979), könnten Aussagen über den Verlauf der L-Laktatkonzentration post natum von grossem diagnostischem und prognostischem Wert sein. Indes fehlen bis heute Untersuchungen, in wie weit der Geburtsverlauf die L-Laktatkonzentration im Blut beeinflusst. Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, den Verlauf der Laktatkonzentration in Abhängigkeit von der Geburt zu beschreiben.

Der zweite Teil der Arbeit befasst sich mit der Diagnostik der Fröhasphyxie. Dem in der Rindergeburts hilfe tätigen Tierarzt ist die Beurteilung des Asphyxiegrades des Kalbes anhand des klinischen Bildes kaum möglich (SCHUIJT and TAVERNE, 1994). Eine diagnostisch sichere Aussage über den Azidosegrad kann nur über eine blutgasanalytische Untersuchung getroffen werden. Bezüglich dieser Fragestellung wäre der Einsatz eines portablen Blutgasanalyse systems zur schnellen und sicheren Bestimmung von relevanten Parametern in der ambulanten Grosstierpraxis vorteilhaft. Die in der Humanmedizin rasant fortschreitende Entwicklung neuer Techniken hat auf dem Gebiet der Intensivmedizin zur Entwicklung von sogenannten „Bedside-Analysatoren“ geführt. Hierunter werden Geräte verstanden, die in der Lage sind, den Erfordernissen nach einer Vielzahl von Messparametern, einfacher Handhabung und Schnelligkeit der Analyse vor Ort gerecht zu werden (SCHNEIDER et al., 1997). Der i-STAT-Analysator (Abbott, Chicago, USA) ist eines dieser Geräte, welches in der

Humanmedizin schon verbreitet in der Routinediagnostik Anwendung gefunden hat und auch in der Veterinärdiagnostik zunehmend zum Einsatz kommt (GROSENBAUGH et al., 1998; TSCHUDI, 1998; STEINMETZ, 2007). In der vorliegenden Arbeit wurden die blutgasanalytischen Untersuchungen simultan mit einem stationären Blutgasanalysator (Rapidlab 248, Siemens, Erlangen, Deutschland) und dem i-STAT durchgeführt, um festzustellen, inwieweit eine Korrelation zwischen den mit beiden Geräten gemessenen Werten besteht und somit verlässliche Ergebnisse durch den i-STAT erhalten werden.

In einem weiteren Teilaspekt der Arbeit wurde auf die Problematik des Probentransportes und der Probenlagerung eingegangen, da im Praxisalltag ein Transport der Proben zur Analyse in manchen Fällen unumgänglich ist. Diesbezüglich wurde die Aussagekraft der Ergebnisse der blutgasanalytischen Untersuchung in Abhängigkeit von zwei unterschiedlichen Blutkonservierungssystemen untersucht und zudem der Einfluss von Lagerungsdauer und -temperatur auf die zu messenden Werte ermittelt.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1 Säure-Basen-Verhältnisse

Die konstante Aufrechterhaltung des pH-Wertes im Blut bildet die grundlegende Voraussetzung für den geregelten Ablauf der Stoffwechselvorgänge im Organismus. Der physiologische pH-Wert des arteriellen Blutes beim Säugetier liegt im Bereich zwischen 7.35 und 7.45; der des venösen Blutes zwischen 7.32 und 7.42. Der pH-Wert wird als messtechnisch erfassbarer Parameter für die Wasserstoffionenkonzentration herangezogen. Mittels verschiedener Puffersysteme wird die Isohydrie, das heisst die konstante Wasserstoffionenkonzentration im Blut, aufrechterhalten. Als wichtigstes Puffersystem ist das Bikarbonat-Kohlenstoffdioxid-Puffersystem zu nennen, welches die höchste Pufferkapazität im Plasma besitzt. Kohlenstoffdioxid (CO_2) entspricht dem Säureanhydrid und Hydrogenkarbonat (HCO_3^-) der korrespondierenden Base in diesem System, wobei CO_2 pulmonal eliminiert werden kann. Es stellt somit die respiratorische Komponente des Systems dar, während HCO_3^- die metabolische Komponente repräsentiert. Treten im Blut Imbalancen auf, welche eine Anhäufung von CO_2 nach sich ziehen, kann das anfallende Gas mittels kompensatorischer Hyperventilation abgeatmet werden. Umgekehrt ist eine Hypoventilation die Reaktion auf ungenügende

CO₂-Konzentrationen im Blut. Nach einer gewissen Adaptationszeit ist auch eine renale Kompensation von pH-Abweichungen über die Exkretion von H⁺-Ionen über einen Na⁺/H⁺-Austauscher sowie eine H⁺-Pumpe im proximalen Tubus der Nierenglomerula möglich. Aufgrund der zeitlichen Verzögerung greift dieser Mechanismus jedoch nicht bei kurzfristigen Entgleisungen. Die Pufferkapazität des Bikarbonatpuffers beträgt bei normaler Ventilation ungefähr 75 % der Gesamtpufferkapazität des Organismus. Andere Puffersysteme werden als sogenannte Nicht-Bikarbonat-Puffer zusammengefasst. Hierzu zählen vor allem Phosphate und Proteine, aber auch das Hämoglobin, welches aufgrund seines hohen Histidin-Anteils in der Lage ist, saure Valenzen aufzufangen (MACK, 1980).

Die Konzentration der Puffersystemkomponenten im arteriellen Blut beträgt 48 mmol/L, wobei Regelmechanismen eine Verschiebung dieses Wertes bei unterschiedlichen CO₂-Partialdrücken verhindern. Abweichungen vom Normalwert im Säure-Basen-Status werden als positiver oder negativer Base Excess angegeben. Damit stellt diese Grösse ein CO₂-unabhängiges Mass für Säure-Basen-Verschiebungen durch nichtflüchtige Säuren im Blut dar (MACK, 1980).

Verschiebungen des Säure-Basen-Status werden als Azidosen bzw. Alkalosen bezeichnet. Die Azidose entspricht einer relativen Vermehrung saurer Valenzen; entweder durch eine Zunahme von Säuren oder dem Verlust von Basen. Umgekehrt basiert die Alkalose auf einem Säuredefizit infolge von Säureverlust oder Anstieg von Basen. Je nach Entstehungsgrundlage werden Azidosen und Alkalosen in respiratorische und metabolische Azidosen beziehungsweise Alkalosen eingeteilt. Ursache der respiratorischen Veränderungen ist dabei die erhöhte oder reduzierte pulmonale Abgabe von CO₂, was sich auch in resultierenden Veränderungen des CO₂-Partialdruckes widerspiegelt. Der Wert des Base Excess bleibt von diesen Störungen weitgehend unberührt. Im Gegensatz dazu kommt es bei metabolischen Störungen zu Verschiebungen im Bereich der Puffersubstanzen, die sich in einer Veränderung des Base Excess niederschlagen (MACK, 1980; GRÜNDER und STÖBER, 2002).

2.2. Analytik des Säure-Basen-Status

Die klinische Diagnostik des Säure-Basen-Haushaltes erfolgt mittels Blutgasanalyse, wobei definitionsgemäss unter dem Begriff „Blutgase“ die Partialdrücke der Atemgase Sauerstoff (pO₂) und Kohlendioxid (pCO₂) zu verstehen sind. Die Bestimmung dieser

beiden Parameter ist für die Beschreibung der funktionellen pulmonalen Situation in erster Linie aus arteriellem Blut von klinisch-diagnostischer Relevanz (BLEUL et al., 2007). Eine Beurteilung der metabolischen Komponenten - Base Excess und HCO_3^- - und der respiratorischen Komponente des Säure-Basen-Haushaltes pCO_2 ist jedoch auch aus venösem Blut möglich. Eine Beurteilung des pH-Wertes ist unter Berücksichtigung der geringgradig divergierenden Referenzbereiche in arteriellem und venösem Blut in beiden Fällen möglich (RICHTER, 2005).

Bei der mit konventionellen, stationären Apparaten durchgeführten Blutgasanalyse muss grundsätzlich zwischen direkt gemessenen und errechneten Parametern unterschieden werden. Die Ermittlung von pH, pO_2 und pCO_2 erfolgt direkt mittels Elektroden. Diese können Ladungsverschiebungen und -trennungen, welche an Phasengrenzflächen entstehen, feststellen und messen. Der pH-Wert wird in den handelsüblichen Geräten mit einer Glaselektrodenkette gemessen, der pCO_2 mit einer potentiometrischen Gaselektrode nach SEVERINGHAUS und BRADLEY (1968) und der pO_2 mit einer polarographischen Sauerstoffelektrode nach CLARK (1956). Die resultierenden Messwerte dienen als Berechnungsgrundlage für die Werte von Hydrogenkarbonat (HCO_3^-), Base Excess (BE), Sauerstoffsättigung (sO_2) und gesamthaftem CO_2 -Gehalt (TCO_2). Eine neue Generation von tragbaren Blutgasanalysegeräten misst die Parameter pH, pCO_2 und pO_2 mittels in einer Kartusche integrierten Miniatorsensoren und berechnet daraus die Parameter BE, HCO_3^- , SO_2 und TCO_2 . Die Kartuschen sind für den Einmalgebrauch konzipiert und nicht Teil eines fest installierten Sensorsystems (SCHNEIDER et al., 1997).

2.3 Die Frühhasphyxie des bovinen Neonaten

2.3.1 Bedeutung

Die perinatale Mortalität ist definiert als der Prozentsatz an Kälbern, welcher kurz bevor, während oder innerhalb der ersten 24 Lebensstunden sterben (SZENCI et al., 1988). In zahlreichen Studien wurden regionalspezifisch in Abhängigkeit von den jeweils vorherrschenden Haltungs- und Nutzungssystemen Werte zur perinatalen Mortalität beim Rind bestimmt. Für die schweizerische Rinderzucht und -haltung konnte in den Jahren 2005 bis 2007 eine perinatale Mortalität von 2.4 % und im Zeitraum 2002 und 2006 eine neonatale Mortalitätsrate – definiert als die Sterberate von

Neugeborenen innerhalb der ersten sieben Lebenstage - von 3 % ermittelt werden (BLEUL, 2007).

Die weitaus wichtigste Ursache für perinatale Todesfälle ist eine durch Dystokie und den dadurch verzögerten Geburtsablauf bedingte Asphyxie des Neugeborenen (MEYER et al., 2001). Unter Asphyxie ist eine perinatal beim Neonaten auftretende Atemdepression zu verstehen, welche mit Hypoxie und Hyperkapnie einhergeht und in einer gemischt respiratorisch-metabolischen Azidose resultiert (BLEUL, 2007). Grundsätzlich wird zwischen einer *Asphyxia fetale* – auch Frühasphyxie genannt - und einer *Asphyxia neonatorum*, welche auch als neonatales Atemnotsyndrom oder Spätasphyxie bezeichnet wird, unterschieden. Pathognostisch für die Spätasphyxie ist eine klinische Manifestation der Atemfunktionsstörung im Verlauf der ersten Lebensstunden, wohingegen die Frühasphyxie schon zum Zeitpunkt der Geburt des Neonaten besteht. Dieser Unterschied ist auf die Pathogenese der beiden Asphyxieformen zurückzuführen: Während die Frühasphyxie die Folge einer intrauterinen Minderversorgung aufgrund einer verzögerten und/oder erschwerten Geburt eines meist maturen Neonaten darstellt, ist die Spätasphyxie zumeist die Konsequenz aus der Lungenunreife eines prämaturn geborenen Neonaten. Verschiedene Autoren gehen davon aus, dass 70-90 % aller Kälberverluste während der perinatalen Periode eine der beiden genannten Asphyxieform zugrunde liegt (BERGLUND et al., 2003; MEE, 2008).

2.3.2 Pathophysiologie der *Asphyxia fetale*

Die Ursache der Frühasphyxie liegt in einer intrauterinen Beeinträchtigung des Gasaustausches zwischen Muttertier und Fetus. Als Folge des gestörten uteroplazentaren oder umbilikalen Sauerstoff- und Kohlendioxidtransfers entsteht bereits intrauterin eine Hypoxämie und Hyperkapnie im Blut des Feten (WALSER, 1990). Die Kohlendioxidüberladung bewirkt eine respiratorische Azidose. Da dem im Geburtsweg befindlichen Kalb keine respiratorische Kompensation über eine verstärkte Abatmung des CO₂ möglich ist, reagiert der Fetus auf den O₂-Mangel und die CO₂-Anreicherung mit einer Zentralisation des Kreislaufs. Dabei kommt es zu einer Vasokonstriktion in den intrauterin nicht lebenswichtigen Organen (unter anderem Lunge, Darm, Magen, Niere, Leber) sowie in den Extremitäten zugunsten einer reflektorischen Hyperperfusion in Herz, Gehirn und Nebennieren. Als Folge dieser Kreislaufzentralisation erfahren diese minderdurchbluteten Organe eine weitere

Reduktion der Sauerstoffversorgung. SALING (1966) erkannte als erster diesen fetalen Schutzmechanismus und bezeichnete ihn als „Sauerstoffsparschaltung“. Da aufgrund dieser Hypoxie in den minderdurchbluteten Geweben eine aerobe Energiegewinnung nur noch eingeschränkt möglich ist, erfolgt die Aufrechterhaltung der Energieversorgung über eine anaerobe Glykolyse, durch die eine Akkumulation von L-Laktat resultiert. Dieses Stoffwechselendprodukt repräsentiert die metabolische Komponente der entstehenden respiratorisch-metabolischen Azidose, welche durch ein Absinken der Blutpufferkapazität und eine Zunahme des Basendefizites gekennzeichnet sein kann. Es wird vermutet, dass es bei langandauernder oder massiver Unterversorgung zu einer Vasokonstriktion in der Lunge und zu einer Schädigung des Alveolarepithels sowie des Kapillarendothels kommen kann. Infolge der daraus resultierenden Permeabilitätserhöhung kommt es zur Transsudation von Plasmabestandteilen in das Lungeninterstitium und in den Alveolarraum. Durch dieses alveoläre und interstitielle Lungenödem wird die Ventilation postnatal zusätzlich erschwert und dadurch die respiratorisch-metabolische Azidose verstärkt (WALSER, 1990). Im weiteren Verlauf der Asphyxie kann zudem infolge der Permeabilitätserhöhung der Blut-Hirn-Schranke ein Hirnödem entstehen, was zu Nervenzellschädigungen und -nekrosen führen kann. Eine dadurch bedingte Lähmung des Vasomotorenzentrums kann einen irreversiblen, tödlichen Schockzustand bedingen (WALSER, 1990).

2.3.3 Einfluss der Geburt auf die Lebensfähigkeit des Kalbes

Es ist eine Vielzahl von Störungen während des Geburtsablaufes beschrieben, welche in einem gestörten uteroplazentaren oder umbilikalen Gasaustausch resultieren. Hierbei wirken sich vor allem eine verlängerte Geburtsdauer aufgrund von Verzögerungen in der Öffnungs- und Aufweitungsphase in Kombination mit verstärkter, länger andauernder Zughilfe negativ auf die intrapartale Sauerstoffversorgung des Feten aus (EIGENMANN et al., 1981). Als weitere Faktoren sind uterine Störungen, wie zum Beispiel eine *Torsio uteri* oder eine Plazentainsuffizienz infolge einer vorzeitigen Lösung der *Placenta fetalis* zu nennen (BAIER und WALSER, 1971; HELD, 1983). STOLL (1975) unterteilt beim Menschen in präplazentare, plazentare und postplazentare Störungen. Die präplazentaren Störungen werden durch abnorme Wehentätigkeit bedingt. Eine pathologisch gesteigerte Wehenintensität und -frequenz führt zu einer Sauerstoffunterversorgung des Fetus. Derartige Störungen der

Wehentätigkeit treten vorwiegend bei einem feto-pelvinen Missverhältnis oder bei einer fehlerhaften Lage, Stellung oder Haltung des Fetus auf. Die plazentaren Störungen werden durch pathologische Prozesse an den uteroplazentaren Gefässen, durch eine verminderte plazentare Austauschfläche oder durch Verdickung der Plazentarmembranen im Falle einer verlängerten Gestationsdauer hervorgerufen. Als postplazentare Ursachen der Fröhasphyxie kommen Nabelschnurkompressionen unterschiedlicher Genese in Frage. Im Falle einer länger einwirkenden Zugkraft, die erfolglos auf den Fetus ausgeübt wird, wird der oben beschriebene, pathophysiologische Mechanismus in Gang gesetzt. SZENCI (1985a) konnte in blutgasanalytischen Untersuchungen zeigen, dass der Grad der Azidose des Kalbes mit der Dauer des Durchtritts durch den Geburtsweg – also der Zeitspanne zwischen der Separation von der Zirkulation des Muttertieres durch Nabelschnurkompression und dem Beginn eigenständiger Atmung – korreliert. In der Gruppe, die der Zughilfe am längsten ausgesetzt war, konnten die tiefsten Blut-pH-Werte ermittelt werden. HERFEN (1997) konnte ebenfalls in ihrer Arbeit darlegen, dass die Dauer der Geburt und der Geburtsverlauf wesentlich mit dem Vitalitätsgrad des neugeborenen Kalbes korrelieren. Gemäss FRIEDLI (1965) kommt es zu einer signifikanten Erhöhung des Prozentsatzes tot entwickelter Kälber, wenn sich die Aufweitungs- und Austreibungsphase von zwei bis drei auf vier bis sieben Stunden verlängert.

2.3.4 Diagnose der *Asphyxia fetale*

Den Goldstandard zur Diagnose von respiratorisch-metabolischen Entgleisungen des Säure-Basen-Haushaltes stellt die instrumentelle Blutgasanalyse dar. Zur rein klinischen, empirisch basierten Abschätzung des Azidosegrades des Neonaten und deren Korrelation mit den instrumentell ermittelten Werten wurden diverse Studien durchgeführt, auf die im Folgenden eingegangen werden soll (APGAR, 1953; EICHLER-STEINHAUFF, 1977; MÜLLING, 1977; MAURER-SCHWEIZER und WALSER, 1977b; RICHTER, 1978; SZENCI, 1982; SCHUIJT and TAVERNE, 1994; HERFEN und BOSTEDT, 1999; RICHTER, 2005).

Als eine Möglichkeit, Aufschluss über den Azidosegrad zu erlangen beziehungsweise grundsätzlich das Urteil „lebende oder tote Frucht“ zu fällen, bietet sich dem in der Rindergeburtsilfe tätigen Tierarzt die Überprüfung der Reflexe des sich noch intrauterin oder in den Geburtswegen befindlichen Fetus an. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass Reflexlosigkeit des Fetus nicht als Kriterium für den Tod des Fetus

angesehen werden darf, da sowohl asphyktische als auch nicht-asphyktische lebende Feten bei der geburtshilflichen Untersuchung reflexlos sein können (RICHTER, 1978). Das Phänomen intakter, reflexloser Feten konnte in den Untersuchungen von EICHLER-STEINHAUFF (1977) lediglich in 0.7 % der Fälle beobachtet werden; jedoch nahm die Häufigkeit reflexloser lebender Feten mit steigendem Azidosegrad zu. Ein Ansatz, bei dem der klinischen Zustand des Kalbes direkt nach der Extraktion zur Beurteilung des Azidosegrads herangezogen wird, ist die Bestimmung des Zeitintervalls zwischen Geburt und selbständigem Aufrichten des Kalbes in Brustlage, der sogenannten T-SR (time from birth until sternal recumbency). SCHUIJT und TAVERNE (1994) postulieren in diesem Zusammenhang, dass einer T-SR von ≥ 15 Minuten ein prädiktiver Wert von 84 % für „non-vitality“, also Kälber, welche ohne medizinische Versorgung sieben Tage post natum nicht überlebt haben, zugeordnet werden kann. Dieser Prozentsatz übersteigt den prädiktiven Wert für die blutgasanalytische pH -Messung 10 Minuten post natum, wobei ein pH von 7.2 als Grenze zwischen „vitality“ und „non-vitality“ definiert wurde. Deshalb wird die T-SR von den Autoren als aussagekräftiges und relevantes Vitalitätskriterium im Hinblick auf die Überlebensfähigkeit des Kalbes erachtet.

In Anlehnung an die humanmedizinische Forschung wurde das von APGAR (1953) entwickelte System der klinischen Einstufung des Neugeborenen anhand des sogenannten „APGAR-Score“ von verschiedenen Autoren an buiatriische Verhältnisse adaptiert. SZENCI (1982) konzentriert sich in dem von ihm entwickelten Scoring-System vor allem auf Muskeltonus, Körperhaltung und Reflexerregbarkeit des Neonaten. Die Beurteilung der Vitalität mittels modifizierter APGAR-Benotung nach MÜLLING (1977) hat in vielen Veröffentlichungen Eingang gefunden (MAURER-SCHWEIZER und WALSER, 1977b; WAIZENHOFER und MÜLLING, 1978a; SCHUIJT and TAVERNE, 1994; ZERBE, 2008). Gemäss der in Kapitel 3.2.1 abgebildeten Tabelle (Tab. 2) werden den vier Beurteilungskriterien Muskeltonus, Reflexerregbarkeit, Atmung und Schleimhautfarbe jeweils null bis zwei Punkte in Abhängigkeit von der Intensität oder Ausprägung zugeordnet. Die Summe der Einzelbewertungen ergibt den Vitalitätsgrad des neugeborenen Kalbes, welchem pH-Richtwerte zugeordnet werden können: Kälber, die gemäss dem modifizierten APGAR-Score eine Punktzahl von 7-8 erreichen, werden als lebensfrisch eingestuft und können einem pH von ≥ 7.2 zugeordnet werden. Kälber, die eine Punktzahl von 4-6 erreichen, werden als vitaldepressiv eingestuft und liegen in einem pH Bereich zwischen 7.0 und

7.19. Kälber, die gemäss dem modifizierten APGAR-Score eine Punktzahl von 0-3 erreichen, werden als lebensgefährdet eingestuft und haben einen pH von < 7.0 . In einer ähnlichen Studie konnte eine enge Korrelation zwischen der modifizierten APGAR-Benotung und dem Azidosegrad – namentlich dem pH-Wert, dem Base Excess und der Hydrogenkarbonatkonzentration – des Neonaten verifiziert werden (MAURER-SCHWEIZER und WALSER, 1977b). Ebenso konnte aus venösen Blutproben bei gesamthaft 72.7 % aller untersuchten Kälber eine Übereinstimmung der APGAR-Benotung mit den pH-Werten ermittelt werden (RICHTER, 2005). Es wurde dabei zwischen Spontangeburt mit in der Regel lebensfrischen Kälbern und Schweregeburten mit einem erhöhten Prozentsatz asphyktischer Kälber differenziert. Im Falle von Spontangeburt bestand mit 83.3 % eine wesentlich höhere Korrelation zwischen klinischer Zustandsbeurteilung und gemessenem pH-Wert, wohingegen das Fehleinschätzungspotential bei Kälbern aus Schweregeburten und Kaiserschnitten mit 64.7 % respektiv 73.1 % grösser war. In Gegensatz hierzu lag in einer anderen Studie bei lebensfrischen Neonaten eine Übereinstimmung zwischen dem aktuellen venösen Blut-pH-Wert und der klinischer Zustandsdiagnose nur zu 41 % vor. Bei vitaldepressiven Kälbern lag diese Übereinstimmung bei 58 % (HERFEN und BOSTEDT, 1999).

2.4 Blutgas- und Säure-Basen-Verhältnisse beim bovinen Neonaten

Seit dem Aufkommen der Blutgasanalytik in der veterinärmedizinischen Diagnostik wurden zahlreiche Arbeiten veröffentlicht, die sich mit der Thematik Blutgas- und Säure-Basen-Verhältnisse des neugeborenen Kalbes auseinandersetzen (MOORE, 1969; AMMANN et al., 1974; EICHLER-STEINHAUFF, 1977; MÜLLING, 1977; MAURER-SCHWEIZER und WALSER, 1977b; MAURER-SCHWEIZER et al., 1977b; WAIZENHOFER and MÜLLING, 1978a; WAIZENHOFER und MÜLLING, 1978b; MÜLLING et al., 1979; SCHLERKA et al., 1979; SZENCI et al., 1988; BLEUL et al., 2007; BLEUL et al., 2008)

2.4.1 Verhältnisse beim nicht-asphyktischen Neonaten

2.4.1.1. pH

Erste Untersuchungen über die venösen pH-Werte beim neugeborenen Kalb und deren Verlauf stammen von MOORE (1969), demzufolge die Mittelwerte direkt post natum bei 7.24 ± 0.08 lagen und nach 10 Minuten post natum auf 7.26 ± 0.03 stiegen. Innert 24 Stunden erhöhten sich die Werte auf 7.38 ± 0.02 . In einer anderen Untersuchung wurden Mittelwerte von 7.29 direkt post natum ermittelt (MÜLLING et. al., 1972). In dieser Studie fielen die pH-Werte bis 10 Minuten post natum im Mittel auf 7.26 ab, um von diesem Punkt aus während 24 Stunden auf 7.41 anzusteigen. Das beschriebene Phänomen des leichtgradigen physiologischen Abfalls des pH post natum, der auch als Präazidose bezeichnet wird (WALSER und MAURER-SCHWEIZER, 1978), und der anschliessende Ausgleich dieser Azidose innerhalb des ersten Lebenstages ist auch in zahlreichen weiteren veterinärmedizinischen und humanmedizinischen Veröffentlichungen beschrieben worden (FISCHER und TOUSSAINT, 1963; BERG und DORRLER, 1969; AMMANN et al., 1974; WAIZENHÖFER, 1977; MAURER-SCHWEIZER et al., 1977b; WAIZENHOFER und MÜLLING, 1978b; MÜLLING et al., 1979; SCHLERKA et al., 1979; EIGENMANN et al., 1981; SZENCI, 1985b; HERFEN, 1997).

2.4.1.2 Kohlendioxidpartialdruck

Der Partialdruck des Kohlendioxids beim adulten Rind liegt im venösen Blut in einem Referenzbereich von 48 – 64 mmHg (GRÜNDER und STÖBER, 2002). Im Fetus zeigt er einen Anstieg von im Mittel 41.5 ± 4.5 mmHg intrauterin auf 53.4 ± 5.1 mmHg direkt und 55.1 ± 7.2 mmHg 30 Minuten post natum (AMMANN et al., 1974). In einer anderen Studie wurde bei lebensfrischen Kälbern direkt post natum ein Durchschnittswert von 67.4 mmHg angegeben, welcher nach einer Stunde auf 59.9 mmHg und nach 24 Stunden auf 54.5 mmHg sank (MOORE, 1969). Weitere Beobachtungen über einen längeren Zeitraum lassen ebenfalls eine abfallende Tendenz im pCO₂-Verlauf nach der Geburt erkennen (MAURER-SCHWEIZER et al., 1977b; WAIZENHOFER und MÜLLING, 1978a; SCHLERKA et al., 1979).

2.4.1.3 Sauerstoffpartialdruck

Der nicht-asphyktische Neonat weist direkt nach der Geburt einen mittleren pO_2 von 37.75 ± 12.30 mmHg im arteriellen Blut auf (BLEUL and KÄHN, 2008). WAIZENHOFER und MÜLLING (1978a) untersuchten im Rahmen einer Studie den Verlauf des Partialdrucks im venösen Blut post natum. Er änderte sich nur geringfügig von der Geburt mit durchschnittlich 26.7 mmHg auf 29.9 mmHg nach 24 Stunden post natum. Eine Studie mit kürzeren Untersuchungsintervallen liess eine Differenzierung dieses Anstiegs in einen statistisch signifikanten Teil innerhalb der ersten 10 Lebensminuten, von 23.8 ± 8.1 mmHg auf 29.8 ± 7.5 mmHg, und einen nicht-signifikanten Teil innerhalb der folgenden 24 Stunden auf einen Mittelwert von 32.8 ± 7.3 mmHg zu (MAURER-SCHWEIZER et al., 1977b).

2.4.1.4 Base Excess und Hydrogenkarbonatkonzentration

Der Base Excess liegt beim adulten, gesunden Rind innerhalb eines Referenzbereiches von -2 und +4 mmol/L (GRÜNDER und STÖBER, 2002) und die Hydrogenkarbonatkonzentration zwischen 22 und 28 mmol/L (GRÜNDER und STÖBER, 2002). In den Untersuchungen von MAURER-SCHWEIZER et al. (1977b) beim neugeborenen Kalb ähnelten die Verläufe der sogenannten metabolischen Parameter BE und HCO_3^- dem pH-Wert-Verlauf im venösen Blut. Der Base Excess erfuhr eine kurzzeitige Absenkung von einem Mittelwert von -3.08 ± 5.34 mmol/L direkt post natum auf einen Mittelwert von -4.04 ± 5.85 mmol/L nach 10 Minuten, woraufhin ein deutlicher Anstieg des Wertes auf $+3.97 \pm 3.05$ mmol/L nach 24 Stunden erfolgte. Ähnliches wurde für den Verlauf des HCO_3^- beschrieben: Hier wurden Mittelwerte von 25.1 ± 4.4 mmol/L (unmittelbar post natum), 24.8 ± 4.6 mmol/L (10 Minuten post natum) und 28.8 ± 3.1 mmol/L (24 Stunden post natum) festgestellt. Die Base-Excess-Werte und HCO_3^- -Konzentrationen zeigten auch in anderen Studien einen ähnlichen Verlauf (SCHLERKA et al., 1979; SZENCI, 1985b), allerdings konnten SCHLERKA et al. (1979) den Abfall 10 Minuten post natum nicht nachvollziehen.

2.4.1.5 Sauerstoffsättigung

Der nicht-asphyktische Neonat weist direkt post natum eine Sauerstoffsättigung (sO_2) von durchschnittlich 55 ± 19 % im arteriellen Blut auf (BLEUL and KÄHN, 2008). Die Kurve der Sauerstoffsättigung im venösen Blut verlief in den Untersuchungen von

MAURER-SCHWEIZER et al. (1977b) innerhalb der ersten 10 Minuten von Mittelwerten von 49.6 ± 12.5 % unmittelbar post natum auf 48.8 ± 14.0 %. Es folgte ein Anstieg der Werte auf einen Mittelwert von 62.6 ± 15.6 % ein Tag nach der Geburt. In den Untersuchungen von SCHLERKA et al. (1979) kam es zu einem Anstieg von im Mittel 35.7 ± 10.3 % direkt post natum auf 63.4 ± 11.2 % zwei Tage nach der Geburt.

2.4.2 Verhältnisse beim asphyktischen Neonaten

2.4.2.1 pH

In einer frühen hierzu verfassten Studie wurden die venösen pH-Werte von 33 gesunden Kälbern mit denen von 11 asphyktischen Kälbern – wobei jedoch der Terminus „asphyktisch“ nicht definiert wurde – direkt nach der Geburt miteinander verglichen (MÜLLING et. al., 1972). Bei den asphyktischen neugeborenen Kälbern lagen die initialen pH-Werte zwischen 6.88 und 7.19. Der Mittelwert der venösen pH-Werte aller asphyktischen Kälber direkt post natum lag bei 7.09. Bei den Kälbern, die später verendeten, hatten die pH-Werte direkt post natum unter 7.00 gelegen. Einer anderen Studie zufolge zeigten Kälber, die mit schwerer Asphyxie geboren wurden, schon pränatal gegenüber lebensfrisch geborenen Tieren deutlich erniedrigte pH-Werte (AMMANN et al., 1974). Postnatal hatten diese Kälber eine wesentlich stärker ausgeprägte Azidose mit pH-Werten von 6.84 bis 7.02 unmittelbar nach der Geburt und von 6.74 bis 7.15 nach 30 Minuten. SZENCI et al. (1981) wiesen einen stetig steigenden pH-Verlauf der asphyktisch geborenen Kälber von einem Mittelwert von 6.89 nach der Geburt auf 7.42 nach 48 Stunden nach. Dabei wurde die Grenze zum physiologischen Wert von 7.20 vier Stunden post natum mit einem Mittelwert von 7.29 überschritten.

2.4.2.2 Kohlendioxidpartialdruck

Die Mittelwerte des venösen Kohlendioxidpartialdruckes waren bei Kälbern mit leichtgradiger Asphyxie mit 63.5 ± 6.6 mmHg direkt post natum etwa 10 mmHg höher als die der vitalen Kälber (AMMANN et al., 1974). Hingegen waren die Werte der Kälber mit schwerer Asphyxie über einen Bereich von 46 mmHg bis 91.0 mmHg verteilt. Während sich die Werte der leichtgradig asphyktischen Kälber denen der vitalen Probanden innerhalb von 30 Minuten annähernd angleichen, stiegen diejenigen

der Kälber mit hochgradiger Asphyxie in diesem Zeitraum. Die Kurve des $p\text{CO}_2$ in der Untersuchung von SCHLERKA et al. (1979) zeigte einen initialen Abfall bei den asphyktischen Kälbern von 72.7 ± 11.39 mmHg auf 59.6 ± 11.22 mmHg nach 15 Minuten, der von einem erneuten, signifikanten Anstieg auf einen Mittelwert von 62.7 ± 12.06 mmHg nach weiteren 15 Minuten gefolgt wurde. Der anschliessende Abfall der Verlaufskurve endete 48 Stunden post natum auf dem Niveau der lebensfrischen Kälber mit einem Mittelwert von 42.3 ± 2.83 mmHg.

2.4.2.3 Sauerstoffpartialdruck

In einer hierzu verfassten Studie begann der $p\text{O}_2$ -Verlauf im venösen Blut asphyktischer Kälber mit einem statistisch signifikanten Sprung von 18.0 ± 5.7 mmHg direkt post natum auf einen Mittelwert von 35.7 ± 9.6 mmHg nach 10 Minuten (MAURER-SCHWEIZER und WALSER, 1977b). Im Folgenden war ein dezenter Abfall der Werte auf den Mittelwert von 31.7 ± 8.1 mmHg nach 24 Stunden zu verzeichnen. In einer anderen Studie hatten im Verhältnis zu lebensfrischen Neonaten, die einen $p\text{O}_2$ -Mittelwert von 25.34 ± 3.74 mmHg direkt post natum aufwiesen, asphyktische Kälber leicht erhöhte Partialdrücke von 27.8 ± 3.59 mmHg, die im Verlauf der folgenden 15 Minuten auf einen Mittelwert von 31.3 ± 6.90 mmHg stiegen (SCHLERKA et al., 1979). Ein weiterer Anstieg war nach acht Stunden zu verzeichnen, welcher bei einem Mittelwert von 41.6 ± 4.97 mmHg zum Zeitpunkt 48 Stunden endete und damit den Mittelwert des Sauerstoffpartialdruckes der lebensfrischen Kälber mit 33.34 ± 6.21 mmHg deutlich überstieg.

2.4.2.4 Base Excess und Hydrogenkarbonatkonzentration

In der Studie von SZENCI et. al (1981) zeigte das Kollektiv der asphyktischen Kälber bezüglich des Base Excess-Verlaufes einen deutlichen und linearen Anstieg über die Zeit, beginnend mit einem Mittelwert von -17.5 mmol/L direkt post natum und endend mit einem Mittelwert von $+8.3$ mmol/L nach 48 Stunden. Die HCO_3^- -Konzentrationen dieser Kälber stiegen im genannten Zeitraum ebenfalls linear von einem Mittelwert von 15.6 mmol/L auf 33.0 mmol/L an. MAURER-SCHWEIZER und WALSER (1977a) verzeichneten einen deutlichen Abfall des Base Excess während der ersten 10 Minuten post natum von einem Mittelwert von -10.6 ± 7.2 mmol/L auf -15.4 ± 6.3 mmol/L, der jedoch von einem darauffolgenden Anstieg kompensiert wurde. Vierundzwanzig

Stunden post natum wurde ein Mittelwert von $+3.0 \pm 3.6$ mmol/L erreicht. Dieser Anstieg fiel bei der HCO_3^- -Konzentration etwas protrahierter aus. Nach einer initialen Reduktion von 20.9 ± 4.6 mmol/L direkt post natum auf einen Mittelwert von 17.3 ± 4.8 nach 10 Minuten stieg die Kurve erst nach zwei Stunden wieder auf Werte von über 20 mmol/L, um zum Zeitpunkt 24 Stunden post natum einen Mittelwert von 27.8 ± 3.8 mmol/L zu erreichen.

2.4.2.5 Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung im venösen Blut von asphyktischen Kälbern lag zwar direkt post natum mit einem Mittelwert von 28 ± 8.5 % deutlich tiefer als diejenige der vitalen Kälber mit einem Mittelwert von 36 ± 10.3 %, glich sich jedoch innerhalb von acht Stunden an dieses Niveau an, um 48 Stunden post natum den Mittelwert der vitalen Kälber von 63 ± 11.2 % mit einem Mittelwert von 75.9 ± 6.14 % zu übersteigen (SCHLERKA et al., 1979).

2.5 L-Laktat-Konzentration und dessen Verlauf post natum

Die Konzentrationen und deren Änderung über die Zeit post natum sind für das Stoffwechselprodukt L-Laktat beim bovinen Neonaten bisher nur in wenigen Veröffentlichungen beschrieben (MOORE, 1969; KONA, 1970; MÜLLING et al., 1979; SZENCI, 1985a; ADAMS et al., 1995).

2.5.1 Verhältnisse beim nicht-asphyktischen Neonaten

Physiologische L-Laktat-Konzentrationen im venösen Blut gesunder, adulter Rinder liegen in einem Bereich zwischen 0.50 und 2.00 mmol/L (GRÜNDER und STÖBER, 2002). In einer Studie wurden bei lebensfrischen Kälbern L-Laktat-Konzentrationen im venösen Blut direkt post natum von durchschnittlich 3.11 ± 0.28 mmol/L und nach 24 Stunden von 1.89 ± 0.20 mmol/L L-Laktat nachgewiesen (KONA et al., 1970). MÜLLING et al. (1979) gaben für lebensfrische Kälber direkt post natum einen Mittelwert von 3.71 mmol/L an, welcher innerhalb von 12 Stunden um 0.39 mmol/L auf 3.32 mmol/L fiel und 24 Stunden post natum bei 2.92 mmol/L lag. Zudem untersuchten die Autoren die Veränderungen der L-Laktatwerte intra und post natum. Hierbei fiel vor

allem die breite Streuung der Werte innerhalb des Probandenkollektives auf. Die Mittelwerte direkt ante natum lagen bei 4.71 mmol/L und diejenigen unmittelbar post natum bei 5.38 mmol/L, wobei minimale Konzentrationen von 3.03 mmol/L maximalen von 9.95 mmol/L gegenüberstanden. In zwei weiteren Studien wiesen Kälber aus Spontangeburt L-Laktat-Konzentrationen direkt post natum von 6.79 ± 2.62 mmol/L respektive 5.47 ± 1.85 mmol/L auf (MOORE, 1969; ADAMS et al., 1995). In beiden Studien fielen die Werte nach 24 Stunden in einen Bereich von 3 mmol/L ab und erreichen physiologische Werte von 0.50 bis 2.00 mmol/L innerhalb der ersten 7 bis 10 Lebenstage.

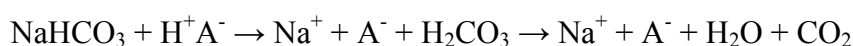
2.5.2 Verhältnisse beim asphyktischen Neonaten

Im Vergleich mit Kälbern aus Spontangeburt wiesen Kälber aus Schweregeburten höhere L-Laktat-Konzentrationen auf (KONA et al., 1970). Letztere hatten direkt post natum durchschnittlich 6.90 ± 1.00 mmol/L L-Laktat im venösen Blut, erstere wiesen im venösen Blut direkt post natum einen L-Laktatwert von 3.11 ± 0.28 mmol/L auf.

2.6 Behandlung der *Asphyxia fetale*

Ziel der medikamentellen Behandlung der Fröhasphyxie ist die Etablierung einer effektiven Respiration und der Ausgleich der Azidose. Letzteres kann durch eine intravenöse Applikation von Puffersubstanzen erreicht werden. In der Veterinärmedizin gilt Natriumhydrogenkarbonat (Natriumbikarbonat, NaHCO_3) als Mittel der Wahl zur Therapie metabolischer Azidosen bei neugeborenen Kälbern (WALSER, 1990; BACHOFNER, 2003; LÖSCHER et. al., 2006).

Grundlage der pharmakologischen Wirkung ist die Reaktion von Natriumhydrogenkarbonat mit Wasserstoffionen (H^+) gemäss folgender Gleichung:



wobei A als Säureanhydrid definiert ist.

Die Pufferreaktion findet unter Verbrauch von H^+ -Ionen statt und führt über die Bildung von Kohlensäure zur Produktion von H_2O und CO_2 . Das überschüssige CO_2 wird über die Lungen abgeatmet. Ist dies nicht möglich, kann das CO_2 im Körper akkumulieren. Diese zusätzliche CO_2 -Produktion wird als Nachteil der Therapie mit Natriumbikarbonat angesehen (LÖSCHER et. al., 2006). So kam es bei einer Infusion von Natriumbikarbonat bei Kälbern direkt post natum zu einem deutlichen Anstieg des

CO₂-Partialdruckes, einem Effekt, der bei der Infusion 10 Minuten post natum nicht mehr in dieser Deutlichkeit auftrat (HERFEN, 1997). Auch BACHOFNER (2003) konnte bei der Behandlung von asphyktischen Kälbern mit Natriumbikarbonat eine Zunahme des Kohlendioxidpartialdruckes nicht feststellen.

Zur Berechnung der benötigten Menge an Natriumbikarbonat wird im Allgemeinen die folgende Formel verwendet:

$(-BE) \times 0.3 \times \text{kg Körpergewicht} = \text{mmol Natriumbikarbonat pro Tier}$ (LÖSCHER et. al., 2006). Aufgrund des grösseren Verteilungsvolumens wird beim Kalb der Faktor 0.5 angewandt (NAYLOR and FORSYTH, 1986).

2.7 Blutentnahme- und Blutlagerungssysteme

2.7.1 Heparin als Antikoagulans

Grundvoraussetzung für die Analyse von Blutgasparametern ist die Konservierung des Blutes in seinem natürlichen, das heisst fließfähigen, Zustand. Um eine Koagulation, welche natürlicherweise beim Kontakt des Blutes mit Oberflächenmaterial, wie zum Beispiel der Innenwand von Spritzen durch Aktivierung der Gerinnungskaskade auftreten würde, zu verhindern, werden dem mit dem Blut zu füllenden Entnahmesystem Antikoagulantien zugefügt. In Blutproben, die für die Bestimmung von Blutgasparametern verwendet werden sollen, wird üblicherweise Heparin als Antikoagulans verwendet. Der antikoagulatorische Effekt beruht auf einer hochsulfatierten Pentasaccharidsequenz, welche in der Lage ist, Antithrombin III zu binden, wodurch sich dessen Aktivität um das Tausendfache erhöht. Somit wird die Fibrinbildung gehemmt. Für den Einsatz in der Blutgasanalytik wird Heparin in einer Verdünnung von unter 200 IU Heparin/mL Blut verwendet, ohne dass sich ein Effekt des Heparins auf den gemessenen pH- oder pCO₂-Wert zeigt (HIGGINS, 2007). Konzentrationen darüber bedingen einen Abfall des pH-Wertes, da flüssiges Heparin selbst als Säure mit einem pH-Wert von 6.40 wirkt. Bezüglich der unteren Konzentrationsgrenze von Heparin werden in der Literatur 40 IU Heparin pro mL Blut genannt, was einer Verdünnung von 0.2 mL flüssigen Heparins (entsprechend 1000 IU) in 5 mL Blut entspricht (HOPPER et al., 2005).

Diverse Studien wurden durchgeführt, um die Wirkung des flüssigen Heparins auf die gemessenen Blutgasparameter zu bestimmen. Hierbei wurden nur geringe Einflüsse des pH des Heparins auf den Blut-pH festgestellt, was der Pufferkapazität des Blutes

zugesprochen wurde (HUTCHISON et al., 1983; HOPPER et al., 2005). Eine Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine einprozentige Verdünnung der Blutprobe mit Heparin einen einprozentigen Abfall des $p\text{CO}_2$ -Wertes zur Folge hat (HUTCHISON et al., 1983). Eine andere Studie berichtet von einem klinisch relevanten Abfall des $p\text{CO}_2$ erst ab einer Verdünnung von 18.8 %, ähnliches wird für den $p\text{O}_2$ beschrieben (HOPPER et al., 2005). In diese Betrachtungen muss allerdings die Tatsache mit einbezogen werden, dass der genannte Effekt auch durch die Zugabe von reiner Kochsalzlösung erzeugt werden kann. Das Problem des Verdünnungseffektes kann umgangen werden, wenn getrocknetes statt flüssigem Heparin im Entnahmesystem verwendet wird. Es besteht zwar das theoretische Risiko einer unvollständigen Vermischung und damit einer inkompletten Antikoagulation (TOFFALETTI, 1994). Allerdings wurde in einer Studie kein Unterschied zwischen flüssigem und getrocknetem Heparin bezüglich der Bestimmung von pH, $p\text{CO}_2$ und $p\text{O}_2$ festgestellt (MADIEDO et al., 1982).

Bei der Verwendung von flüssigem Heparin belaufen sich die Empfehlungen bezüglich des Mengenverhältnisses auf 4 % Heparin-Volumen im Verhältnis zum Gesamtvolumen. In einer standardisierten 2 mL-Spritze entspricht das Totraumvolumen in etwa 0.1 mL (HASKINS, 1977). Eine Füllung dieses Totraumvolumens mit 0.1 mL flüssigem Heparin der Konzentration 1000 IU/mL entspricht also einer Endkonzentration von 50 IU Heparin pro Milliliter Blut und liegt somit mit 5 % etwas höher als der geforderte Volumenanteil von 4 %.

2.7.2 Lagerung der Proben für die Blutgasanalytik

Unter veterinärmedizinischen Praxisbedingungen ist eine sofortige Analyse von Proben oft kaum zu realisieren. Deshalb ist eine Lagerung über ein gewisses Zeitintervall in diesen Fällen unumgänglich.

In der Literatur findet sich umfangreiches Studienmaterial bezüglich dieser Thematik bei verschiedenen Tierarten (POULSEN and SURYNEK, 1977; ASSAL et al., 1978; ASSAL and POULSEN, 1978; ASSAL et al., 1980a; ASSAL et al., 1980b; SZENCI and BESSER, 1990; GOKCE et al., 2004). Die daraus abgeleiteten Empfehlungen bezüglich der korrekten Probenlagerung für die Blutgasanalyse sind entsprechend vielfältig. Grundsätzlich muss zwischen der Lagerung von arteriellen und der von venösen Blutproben unterschieden werden. Im Folgenden sollen die Untersuchungen zur Lagerung von venösen Blutproben für die Blutgasanalyse besprochen werden.

Die physiologisch ablaufenden Prozesse, die sich während der Lagerung der Blutprobe abspielen, setzen sich einerseits aus aerobem Metabolismus mit der Produktion von Kohlensäure und andererseits aus anaerobem Metabolismus, welcher in der Produktion von Laktat und Pyruvat resultiert, zusammen (BEAULIEU et al., 1999). Der Sauerstoffverbrauch ist abhängig von der enzymatischen Aktivität der Zytochromsysteme in Leukozyten, Retikulozyten und Thrombozyten und variiert in Abhängigkeit von der Konzentration dieser Zelltypen. BONDE-PETERSEN und SIGGAARD-ADERSEN (1974) gehen davon aus, dass im Blut gesunder Menschen ein Viertel der Glukose durch die Leukozytenpopulation abgebaut wird. Die anaerobe Glykolyse hingegen ist der vorherrschende Prozess der Energiegewinnung in Erythrozyten, welchen die enzymatische Ausstattung für die aerobe Glykolyse fehlt, und trägt demzufolge ebenfalls zum Abfall des pH-Wertes infolge der Laktat- und Pyruvatkonzentrationserhöhung bei (GREENBAUM et al., 1967). In den Leukozyten, Retikulozyten und Thrombozyten erfolgt sie nur in einem geringen Ausmass. Allerdings ist eine zytoplasmatische Produktion von CO₂ in maturen Erythrozyten über den Pentosephosphatweg möglich (TOPPING and MAYES, 1971). Die diesen Prozessen zugrundeliegende Enzymaktivität ist temperaturabhängig mit einem Enzymaktivitätsoptimum bei Körpertemperatur (FOSTER and TERRY, 1967; LISS and PAYNE, 1993). Bei Kühlung der Proben im Eiswasserbad werden die enzymatischen Vorgänge verlangsamt, woraus eine höhere Stabilität der ursprünglichen Werteverhältnisse resultiert. Zudem spielen die Materialeigenschaften der Lagerungsgefässe bezüglich der Veränderung der Werte während der Lagerung eine Rolle: Glas verhindert zuverlässig den Austausch von Gas zwischen der Blutprobe und der Umgebung, wohingegen Standardspritzen aus Kunststoff für O₂ und CO₂ permeabel sind, was zu Veränderungen dieser Werte führen kann (PICANDET et al., 2007). Gemäss anderer Autoren sind Kunststoffspritzen jedoch nur für O₂ permeabel (MAHONEY et al., 1991). Um dem Prozess der Diffusion entgegenzuwirken, wurden spezielle Entnahme- und Lagerungssysteme vor allem für die arterielle Blutgasanalyse entwickelt, welche aus Polypropylen bestehen und einen transmembranen Gasaustausch verhindern sollen. Vergleichsergebnisse hierzu sind jedoch uneinheitlich (LISS and PAYNE, 1993; IZQUIERDO-ALONSO and RODRIGUEZ, 1994).

2.7.2.1 Einfluss der Lagerungsdauer und -temperatur auf den pH-Wert

Es existiert eine Vielzahl an Studien, in denen der Einfluss der Lagerungsdauer und -temperatur auf den pH-Wert in arteriellen und/oder venösen Blutproben diverser Spezies gemäss verschiedenster Protokolle analysiert wurden (POULSEN and SURYNEK, 1977; KROKAVEC et al., 1987; SZENCI and BESSER, 1990; GOKCE et al., 2004). Übereinstimmend sinkt der pH in den gelagerten Blutproben über die Zeit ab. Der Grund für dieses Phänomen ist in der oben erwähnten metabolischen Aktivität der Blutzellen zu suchen (ANDERSEN, 1961; SZENCI and BESSER, 1990). In der Versuchsanordnung von GOKCE et al. (2004) wurde venöses, bovines Blut im Kühlschrank bei 4°C, bei Raumtemperatur bei 22°C und im Inkubator bei 37°C bis zu 48 Stunden gelagert und durch einen Blutgasanalysator (Rapidlab 248, Chiron Diagnostics, UK) analysiert. Ein signifikanter pH-Abfall von einem initialen pH-Ausgangswert von 7.43 trat nach fünf, drei und zwei Stunden Lagerungsdauer bei den Temperaturen 4°C, 22°C und 37°C auf. Die Autoren wiesen zudem darauf hin, dass eine klinisch relevante Interpretierbarkeit bei 4°C gelagerten Blutproben über 48 Stunden Lagerungsdauer hinweg bestünde. Der pH-Wert lag nach dieser Zeitspanne im gesamten Probenkollektiv immer noch über 7.40. Eine weitere Veröffentlichung zieht Vergleiche zwischen der Lagerung venöser, boviner Blutproben bei den Temperaturen zwischen 0 und 4°C oder 21 und 24°C über 24 Stunden (POULSEN and SURYNEK, 1977). Der pH-Abfall bei der Lagerung bei Raumtemperatur (21-24°C) erfolgte linear gemäss eines semilogarithmischen Systems, woraus auf einen exponentiellen Anstieg der Protonenkonzentration geschlossen wurde. Bei 0 bis 4°C wurde ab sieben Stunden Lagerungsdauer ein deutlicher Abfall des pH-Wertes beobachtet. Ein weiterer Abfall nach 24 Stunden um insgesamt 0.03 ± 0.03 pH-Einheiten wurde mit der beginnenden Hämolyse der Blutprobe und der konsekutiven Freisetzung von Protonen aus den Zellen erklärt. In einer anderen Studie wurden alle venösen bovinen Blutproben bei 4°C gelagert, jedoch wurde zwischen gesunden adulten Tieren und azidotischen Neonaten unterschieden (SZENCI and BESSER, 1990). Hierbei stellten die Autoren fest, dass sich in beiden Gruppen ein statistisch signifikanter pH-Wert-Abfall nach einer Lagerungsdauer von drei Stunden ereignete. Dieser fiel in der Gruppe der azidotischen Kälber deutlicher aus, was jedoch nicht auf die Azidose, sondern den höheren Gehalt an metabolisch aktiven Leukozyten im Blut von Neonaten zurückgeführt wurde. Gesamthaft blieb auch in dieser Studie die klinische Interpretierbarkeit des pH-Wertes nach einer Lagerung über 24 Stunden bei 4°C erhalten, wobei bei den azidotischen

Kälbern ein pH-Wert-Abfall von 0.031 pH-Einheiten registriert wurde (SZENCI and BESSER, 1990). SZENCI et al. (1991) zogen in einer Studie Vergleiche zwischen verschiedenen Spezies und kamen zu dem Schluss, dass die Veränderungen im pH-Wert im Vergleich zu equinem und caninem Blut in bovinem und ovinem Blut geringer ausfallen.

2.7.2.2 Einfluss der Lagerungsdauer und -temperatur auf den $p\text{CO}_2$

Die Verläufe des $p\text{CO}_2$ unter verschiedenen Temperaturbedingungen wurden von GOKCE et al. (2004) untersucht. Bei einer Lagerung der Proben bei 4°C kam es zu einem signifikanten Abfall des $p\text{CO}_2$ über 24 Stunden von initial 49.55 mmHg auf 47.67 mmHg und nachfolgend zu einem Anstieg auf das Niveau des Ausgangswertes im Verlauf der folgenden 24 Stunden. Die Werte der Proben, welche bei 22°C beziehungsweise 37°C gelagert wurden, zeigten einen gleichsinnigen Anstieg ab der vierten Stunde bis zum Ende der Lagerung. Die Autoren gehen von einer stark erhöhten metabolischen Aktivität des Blutes bei der Lagerung bei Raumtemperatur und vor allem bei Inkubation bei 37°C aus. In anderen Studien erfolgte bei Lagerung auf Eis ein durchgehender Anstieg der $p\text{CO}_2$ -Werte, welcher nach einer neunstündigen Lagerungsdauer gegenüber dem Ausgangswert signifikant wurde und eine Differenz von 4.7 mmHg erreichte. Wie zuvor beim pH sind die Werte und deren Anstieg in der Gruppe der Neonaten im Vergleich zu den adulten Probanden grösser, was wiederum auf die erhöhte Aktivität der aeroben Glykolyse infolge eines grösseren Leukozytenanteils zurückgeführt wurde (SZENCI and BESSER, 1990; SZENCI et al., 1991). In den Untersuchungen von POULSEN und SURYNEK (1977) blieb der $p\text{CO}_2$ bei Lagerung bei 0 bis 4°C die ersten sechs bis sieben Stunden annähernd konstant. Es folgte ein Anstieg um 2.7 mmHg, während die $p\text{CO}_2$ -Werte bei einer Lagerung bei 21 bis 24°C linear um insgesamt 14.0 mmHg nach 24 Stunden anstiegen.

2.7.2.3 Einfluss der Lagerungsdauer und -temperatur auf den $p\text{O}_2$

Die Sauerstoffpartialdrücke im venösen Blut zeigten in einer Studie von GOKCE et al. (2004) einen signifikanten Anstieg um 7.36 mmHg nach 24 Stunden bei Eiskühlung und um 1.47 mmHg nach 24 Stunden bei Raumtemperatur (18°C). Zur Erklärung des Anstieges der Werte bei Eiskühlung und Raumtemperatur wurde von den Autoren der sogenannte Bohr-Effekt herangezogen. Demzufolge bedingt die Senkung des pH-

Wertes eine Freisetzung von Sauerstoff aus dem Hämoglobin, wodurch der Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes trotz der parallel stattfindenden aeroben Glykolyse durch die Leukozyten erklärt werden kann. Die Inkubation der Blutproben bei 37°C resultierte in einem signifikanten Abfall des pO_2 nach 24 Stunden Lagerung um 26.84 mmHg. Die metabolische Aktivität der Leukozyten scheint unter Inkubation bei 37°C ein maximales Ausmass zu erreichen, da bei dieser Lagerungsform sowohl der Bohr-Effekt als auch die Diffusion aus dem Probengefäss überkompensiert zu werden scheinen (GOKCE et al., 2004). POULSEN und SURYNEK (1977) haben den Verlauf bei Eiskühlung und bei Raumtemperatur untersucht. Hierbei zeigte sich in beiden Kurven ein temporärer Abfall der Werte in der ersten Stunde, welcher wieder kompensiert wurde und sich im weiteren Verlauf auf ein relativ stabiles Niveau mit leicht abfallender Tendenz einpendelte. Die Differenz betrug 1.9 mmHg für die Lagerung bei Raumtemperatur über 24 Stunden und 1.0 mmHg für die Lagerung über dieselbe Zeitspanne bei 0 bis 4°C.

2.7.2.4 Einfluss der Lagerungsdauer und -temperatur auf den Base Excess und die Hydrogenkarbonatkonzentration

Der Gehalt an HCO_3^- und die daraus in Abhängigkeit vom pH-Wert kalkulierte Grösse Base Excess zeigten generell eine abfallende Tendenz, welche nach GOKCE et al. (2004) am deutlichsten für die bei 37°C gelagerten Blutproben ausfiel. Ähnliche Resultate wurden in einer weiteren Untersuchung erhalten, wobei hier eine initiale Stagnation der Werte bei Eiskühlung über sechs bis sieben Stunden zu verzeichnen war (POULSEN and SURYNEK, 1977). Gesamthaft trat eine Differenz im Base Excess von 3.35 mmol/L und beim HCO_3^- von 3.14 mmol/L über eine 24-stündige Lagerung bei Raumtemperatur auf.

Auf Eis gelagerte Proben wiesen einen relativ uncharakteristischen Werteverlauf auf (SZENCI and BESSER, 1990). Die HCO_3^- -Konzentration zeigte einen statistisch signifikanten Abfall nach sechs Stunden, welcher allerdings im Verlauf der weiteren Lagerung kompensiert wurde. Bezüglich des Base Excess war ein inkonstanter Abfall der Werte mit Signifikanzen ab sechs Stunden nach Lagerungsbeginn nachweisbar.

2.7.2.5 Einfluss der Lagerungsdauer und -temperatur auf die Sauerstoffsättigung

Die sO_2 -Werte im venösen Blut stiegen bei Eiskühlung der Blutproben nach 24 Stunden Lagerung von $62.32 \pm 1.20 \%$ auf $71.52 \pm 2.72 \%$ an (GOKCE et al., 2004). Bei

Raumtemperatur bleiben sie unverändert und bei Inkubation bei 37°C sanken sie nach fünf Stunden signifikant ab. Die Autoren beziehen sich bei der Interpretation dieser von ihnen erhobenen Daten wiederum auf die abnehmende Sauerstoffbindungskapazität des Hämoglobins bei sinkenden pH-Werten und empfehlen einen Einbezug dieses Parameters in die klinische Evaluation des Patienten für den Fall, dass die Blutprobe bei Raumtemperatur gelagert wurde.

2.7.2.6 Einfluss der Lagerungsdauer und -temperatur auf die L-Laktat-Konzentration

Der Verlauf der L-Laktat-Konzentration während der Lagerung von bovinen Blutproben wird lediglich in der Studie von POULSEN und SURYNEK (1977) beschrieben. Die L-Laktatwerte wurden spektrophotometrisch aus zwei unterschiedlich präparierten Blutentnahme- und Blutlagerungssystemen bestimmt. Zum einen wurden für die Analyse heparinisierte Spritzen verwendet, im anderen System waren Heparin und Natriumfluorid kombiniert. Letzteres diente dazu eine enzymatische Glykolyse zu verhindern, da Magnesium-Ionen, die für den Übergang von 2-Phosphoglycerat zu Phosphoenolpyruvat nötig sind, an das Fluorid gebunden werden (POULSEN and SURYNEK, 1977).

Die L-Laktat-Konzentration zeigte bei einer Lagerung in heparinisierten Spritzen und einer Temperatur von 21 bis 24°C einen konstanten Anstieg von insgesamt 2.5 mmol/L über 24 Stunden. Bei der Lagerung in heparinisierten Spritzen mit Natriumfluoridzusatz und der gleichen Temperaturen war lediglich ein Anstieg um 0.6 mmol/L zu verzeichnen. Der geringste Anstieg mit 0.4 mmol/L erfolgte bei Lagerung in heparinisierten Spritzen auf Eis. Die Autoren vermuteten, dass die Ursache des Konzentrationsanstiegs in der anaeroben Glykolyse durch die Erythrozyten liegen dürfte, welche wiederum bei Raumtemperatur eine erhöhte Rate aufweist.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Material

3.1.1 Probandenkollektiv

Für die Untersuchung wurden 46 durch operative oder konservative Geburtshilfe in der Klinik für Fortpflanzungsmedizin des Departementes für Nutztiere, Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich, entwickelte Kälber im Zeitraum zwischen April 2009 und Dezember 2009 verwendet. Die Muttertiere der Probanden wurden entweder vom Privattierarzt zur Geburtshilfe in die Klinik überwiesen oder waren im Rahmen einer internistischen, chirurgischen oder gynäkologischen Behandlung in der Klinik eingestallt und kamen während dieses Klinikaufenthaltes zur Abkalbung. Zudem wurden drei Muttertiere der Tierspital eigenen Tierhaltung auf dem Stigenhof zur Geburt in die Klinik verbracht. Zweiundzwanzig Kälber gehörten der Rasse Braunvieh, acht der Rasse Holstein Friesian, neun der Rasse Red Holstein, fünf der Rasse Simmentaler und zwei der Rasse Limousin an. In einem Fall waren die Probanden Zwillingskälber. Vierzig Kalbende wurden für die Milchgewinnung genutzt, fünf waren Mutterkühe. Bei den Muttertieren handelte es sich in acht Fällen um Erstkalbinnen im Alter von 1.5 bis 3 Jahren. Die 37 Pluriparae waren zwischen 3.5 und 15.5 Jahren alt.

3.1.2 Geburtssituation

Achtzehn Kälber wurden mittels konservativer Geburtshilfe, 26 durch *Sectio caesarea conservativa* und zwei durch *Sectio caesarea brutalis* entbunden. Die Zeitspanne zwischen Springen der Allantiosblase und Entwicklung des Kalbes wurde anamnestisch eruiert. In 14 Fällen erfolgte die Eröffnung der Allantoisblase im Rahmen der Geburtshilfe und ging damit der Extraktion des Fetus direkt voraus. In 27 Fällen erfolgte die Eröffnung der Allantoisblase bis zu sechs Stunden vor Extraktion des Fetus und in fünf Fällen hatte diese Zeitspanne über sechs Stunden gedauert. Bei 10 Geburten handelte es sich um Spontangeburt, bei denen nur eine Geburtsleitung in Form einer leichten Zughilfe durchgeführt wurde. Bei den übrigen Geburten handelte es sich um Dystokien, deren Ursachen in Lage-, Stellungs- und Haltungsanomalien des Fetus, in *Torsio uteri* und in feto-pelvines Missverhältnis eingeteilt wurden. Letzteres wurde entweder durch ein zu grosses Kalb oder durch ungenügende Weite des Geburtskanals beziehungsweise ungenügende Öffnung der Zervix des Muttertieres hervorgerufen. Eine

genauere Spezifizierung der Komplikationsvarianten und -kombinationen ist in Tabelle 1 dargestellt. Für die statistischen Berechnungen wurden die 36 Tiere mit einer Dystokie in die Gruppe der „komplikationsbehaftete Geburten“ und die 10 Kühe mit Spontangeburt in die Gruppe der „komplikationslose Geburten“ zusammengefasst.

Tab. 1: Geburtsverlauf und Komplikationshäufigkeit

Geburtsablauf	Komplikation	Art der Komplikation	Anzahl
<i>Sectio brutalis</i>			2
<i>Sectio caesarea conservativa</i>	Torsio uteri	Torsio	9
		Torsio + Festliegen	2
		Torsio + HEL	1
	FLSH	HEL	2
		Kopfseitenhaltung	1
	FPMV	Kalb zu gross	9
Konservative Geburtshilfe	keine	Zervixenge	2
		keine	12
		Torsio	2
	Torsio uteri	Torsio + Festliegen	1
		Torsio + HEL	1
	FLSH	HEL	1
		Kopfseitenhaltung	1

FLSH: fehlerhafte Lage, Stellung oder Haltung

FPMV: feto-pelvines Missverhältnis

HEL: Hinterendlage

Dreissig Kälber waren männlich und 16 weiblich, wobei 18 der männlichen Kälber und 10 der weiblichen Kälber per *Sectio caesarea conservativa aut brutalis* entwickelt wurden. Im Mittel lag das Körpergewicht der Kälber bei 45.5 ± 6.3 kg.

3.2 Methoden

3.2.1 Untersuchung und Pflege der Kälber nach der Geburt

Intra partum wurde anamnestisch die Anzahl der vorausgegangenen Kalbungen des Muttertieres erfasst. Die Muttertiere wurden einer geburtshilflichen Untersuchung unterzogen, aufgrund derer die Entscheidung über die zu ergreifenden obstetrischen Massnahmen gefällt wurde. Die Kälber wurden sofort nach der Extraktion mit 40 mg Doxapramhydrochlorid (Dopram, Graeub, Bern) intravenös behandelt, danach erfolgte die Entnahme der ersten Blutproben aus einer *Vena jugularis externa*. Das Reanimationsprotokoll beinhaltete zusätzlich das Absaugen von Schleim aus den oberen

Atemwegen, die Insufflation von Sauerstoff mittels Sonde in die Nasenhöhle und das Massieren und Trockenreiben des Brustkorbes der Neonaten mit Holzwolle. Mittels des nach MÜLLING (1977) modifizierten APGAR-Scores zur Klassifikation des Vitalitätsgrades von Neugeborenen wurden alle Kälber 10 Minuten post natum beurteilt (Tab. 2).

Tab. 2: Schema der Beurteilung der neonatalen Vitalität post natum (APGAR-Score, modifiziert nach MÜLLING 1977)

Beurteilungskriterium	Punkteverteilung		
	0	1	2
Muskeltonus	fehlt	herabgesetzt	vorhanden
Reflexerregbarkeit	fehlt	teilweise vorhanden	vorhanden
Atmung	fehlt	arrhythmisch, flach	rhythmisch, tief
Schleimhäute	blau	bläulich-weisslich	rosarot

Nach Addition der zugesprochenen Punkte wurden die Neonaten in drei Vitalitätsgruppen eingeteilt. Lebensfrische Neugeborene liegen zwischen sieben und acht Punkten. Bei Zuweisung von vier bis sechs Punkten ist der Neonat als vitaldepressiv einzustufen und bei drei und weniger Punkten gilt das Neugeborene als stark lebensgefährdet.

In einer anschliessenden klinischen Untersuchung wurden folgende Parameter erfasst: Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Zustand und Länge der Nabelgefässe und der Nabelscheide, Durchgängigkeit des Anus, Fehlen von Missbildungen, Geschlecht und Gewicht, wobei dieses durch Schätzung ermittelt wurde. Im Falle eines direkt am Hautnabel abgerissenen Nabelstranges wurde der Hautnabel mit einer Tabaksbeutelnaht verschlossen und das Kalb systemisch und lokal mit Amoxicillin (Clamoxyl, Pfizer, Basel) behandelt. Im weiteren Verlauf des Versuches wurde der Proband bis zum Abschluss der ambulanten geburtshilflichen Behandlung des Muttertieres im Operationsraum in einer Kälberkiste untergebracht oder bei stationärer Aufnahme in eine mit Stroh eingestreute Kälberbox mit Wärmelampe eingestallt. Die Probanden aus ambulanten obstetrischen Behandlungen wurden innerhalb von zwei bis vier Stunden post natum vom Besitzer nach Hause geholt oder dorthin gebracht. Die stationär aufgenommenen Patienten wurden in der Klinik vier- bis fünfmal täglich mit Kolostrum beziehungsweise ab dem 3. Tag mit Milch getränkt. Die Tränkmenge entsprach 10 bis 12 % des Körpergewichts. Die Kälber, welche stationär aufgenommen

wurden, wurden zusätzlich zur initialen klinischen Beurteilung und APGAR-Benotung täglich klinisch kontrolliert.

3.2.2 Probengewinnung und -lagerung

Die Blutproben wurden aus der linken oder rechten *Vena jugularis externa* entnommen; entweder durch Punktion der Vene mit einer Kanüle (1.2 x 40 mm, Neolus, Terumo, Japan) oder im Falle wiederholter Messungen mittels eines Venenverweilkatheters der Stärke 1.8 x 16 mm (Vygonüle T, Vygon, Aachen, Deutschland). Hierfür wurde die Punktionsstelle rasiert, mit Alkohol desinfiziert und nach Stauung der Vene punktiert. Anschliessend wurde der Katheter mit einem Polyamid-Faden in der Stärke USP 0, 3.5 metric (Supramid, Braun-Melsungen, Melsungen, Deutschland) perkutan fixiert und die Katheteröffnung mit einem IN-Stopper (Braun-Melsungen, Melsungen, Deutschland) verschlossen. Es wurden zwei verschiedene Blutentnahme- und Blutlagerungssysteme verwendet:

- Spritzen (2 mL, Omnifix, Braun-Melsungen, Melsungen, Deutschland) wurden mit sterilem Heparin-Natrium der Konzentration 5000 IU/mL (Bichsel, Interlaken) aufgezogen. Durch wiederholte Stempelbewegungen wurde das Heparin anschliessend wieder in das ursprüngliche Behältnis zurückbefördert, so dass in der Spritze lediglich die Menge an Heparin verblieb, die dem Konusvolumen entspricht (ca. 0.1 mL). Die so präparierten Spritzen wurden bis zur 2 mL-Markierung mit venösem Blut gefüllt und mit einem Konuspfropfen luftdicht verschlossen. Durch leichte Schwenkbewegungen wurden Blut und Heparin vermischt.
- Mit Calcium-balanciertem Lithium-Heparin in einer Konzentration von 50 IU/mL Blut beschichtete Blutgasmonovetten (Sarstedt, Nümbrecht-Rommelsdorf, Deutschland), welche ebenfalls bis zur 2 mL-Markierung mit venösem Blut gefüllt und mit einer der Monovette zugehörigen Kappe verschlossen wurden.

Lagerungsdauer und -temperatur der Proben für die Blutgasanalyse erfolgten als Bestandteil der Fragestellung der Studie in Abhängigkeit vom jeweiligen Versuchsprotokoll.

3.2.3 Gruppeneinteilung

Anhand des Ergebnisses der initialen Blutgasuntersuchung wurden die Probanden in zwei Gruppen eingeteilt:

- lebensfrische, nichtazidotische Kälber mit einem pH-Wert über oder gleich 7.2
- azidotische Kälber mit einem pH-Wert unter 7.2

Einunddreissig Kälber konnten einem $\text{pH} \geq 7.2$ zugeordnet werden, wovon 14 per *Sectio caesarea* und 16 per vias naturales entwickelt wurden. Von den azidotischen Kälbern stammten alle bis auf eines aus operativer Geburtshilfe, wobei ein Kalb aus einer *Sectio caesarea brutalis* dieser Gruppe zuzuordnen ist. Die dominierenden Komplikationen, welche jeweils zur *Sectio caesarea* geführt haben, sind ein fetopelvines Missverhältnis ($n = 5$) und eine *Torsio uteri* ($n = 7$).

Die Behandlung der Kälber mit einem $\text{pH} < 7.2$ erfolgte nach dem in der Klinik üblichen Schema:

Die Azidose wurde durch die intravenöse Gabe einer fünfprozentigen Natriumhydrogenkarbonat-Lösung (600 mmol $\text{Na}^+\text{HCO}_3^-$ pro 1000 mL; Kantonsapotheke Zürich) gemäss der Formel

mmol Natriumhydrogenkarbonat = $(-\text{BE}) \times 0.5 \times \text{kg Körpergewicht}$ ausgeglichen. Dies geschah innerhalb der ersten 15 Lebensminuten des Kalbes. Für die Infusion des Natriumhydrogenkarbonates wurde dem Kalb ein Venenverweilkatheter, wie oben dargestellt, gelegt.

Zudem wurde eine Einteilung der Kälber anhand ihres Körpergewichtes vorgenommen, wobei jeweils Kälber ≤ 40 kg Lebendgewicht, zwischen 40 und 50 kg Lebendgewicht und ≥ 50 kg Lebendgewicht in einer Gruppe zusammengefasst wurden.

3.2.4 Versuchsaufbau und -durchführung

3.2.4.1 Vergleich des i-STAT mit dem Referenzgerät Rapidlab 248

Zur Evaluation des i-STAT-Analysators wurde bei allen Messungen parallel eine Analyse der venösen Blutgasparameter mit dem Rapidlab 248 und dem i-STAT durchgeführt. Hierbei fungierte das stationäre Gerät Rapidlab 248 als Referenz bei der Klassifizierung der Probanden in die Gruppen der asphyktischen und nicht-asphyktischen Kälber anhand des initialen pH-Wertes. Im Sinne eines direkten Vergleichs der Blutgaswerte wurde im Rapidlab 248 die Analysetemperatur von 37°C

nicht entsprechend der Körpertemperatur des Probanden korrigiert, da im i-STAT 37°C als Analysetemperatur festgelegt ist.

Technische Daten des Rapidlab 248

Im Rapidlab 248, einem stationären Gerät zur Blutgasanalyse, können über Sensoren die Parameter pH, partieller Kohlendioxidpartialdruck (in mmHg) und partieller Sauerstoffpartialdruck (in mmHg) gemessen werden. Diese Werte dienen als Berechnungsgrundlage für die Parameter Hydrogenkarbonatkonzentration (in mmol/L), Base Excess (in mmol/L), Sauerstoffsättigung (in Prozent) und gesamthafter CO₂-Gehalt (in mmol/L). Der Einzug des zu analysierenden Blutes erfolgt halbautomatisch über eine Aspirationsnadel. Die Ergebnisse werden angezeigt und über einen im Gerät integrierten Drucker ausgedruckt.

Im Folgenden werden Details der Analysemethoden und Berechnungsschemata der einzelnen Parameter im System Rapidlab 248 aufgeführt.

Gemessene Parameter

Der pH-Wert wird in einem Messbereich von 6.00 – 8.00, was einer Protonenkonzentration von 10.0 – 997.7 nmol/L entspricht, gemessen. Der pH-Sensor funktioniert nach dem Prinzip einer ionenselektiven Elektrode und bildet die Halbzelle, die den externen Referenzsensor ergänzt. Er enthält einen Draht aus Silber/Silberchlorid, der von einer Pufferlösung mit einer konstanten Wasserstoffionenkonzentration umgeben ist. Die Probe wird durch eine hochempfindliche wasserstoffionenselektive Glasmembran von der Lösung getrennt. Wenn die Probe mit der Membran des pH-Sensors in Kontakt kommt, entsteht aufgrund des Wasserstoffionenaustausches in der Membran ein Potential. Dieses Potential wird durch den Silber/Silberchlorid-Draht zu einem Spannungsmesser geleitet, wo es mit dem konstanten Potential des Referenzsensors verglichen wird. Das gemessene Endpotential spiegelt die Wasserstoffionenkonzentration der Probe wieder und dient der Berechnung des pH-Wertes (N.N., 2007).

Der pCO₂ ist proportional zum Wert des gelösten CO₂/HCO₃⁻ und wird in einem Messbereich von 5.0 – 250.0 mmHg (0.67 – 33.33 kPa) gemessen. Der pCO₂-Sensor basiert auf der von SEVERINGHAUS und BRADLEY (1968) beschriebenen Elektrode. Er besteht aus einer Messelektrode und einer internen Referenzelektrode. Die Messelektrode, eine pH-Elektrode, ist von einer Chlorid-Bikarbonat-Lösung umgeben. Diese Lösung wird durch eine für gasförmiges CO₂ durchlässige Membran von der

Probe getrennt. Die interne Referenzelektrode enthält eine Silber/Silberchlorid-Elektrode, die von der Chlorid-Bikarbonat-Lösung umgeben ist und liefert ein konstantes Potential. Bei Kontakt der Probe mit der Membran diffundiert CO_2 in die Chlorid-Bikarbonat-Lösung und verursacht dadurch eine Änderung der Wasserstoffionenkonzentration. Das von der internen pH-Elektrode erzeugte Potential wird mit dem konstanten Potential der Referenzelektrode verglichen. Diese Differenz entspricht der Änderung des pH-Wertes in der Chlorid-Bikarbonat-Lösung. Die Änderung des pH-Wertes ist proportional zum Logarithmus des pCO_2 -Wertes (N.N., 2007).

Der pO_2 -Wert wird in einem Messbereich von 0.0 – 749.0 mmHg (0.00 – 99.86 kPa) gemessen. Der pO_2 -Sensor basiert auf der von CLARK (1956) beschriebenen Elektrode und arbeitet mit der Amperometrie. Der Sensor besteht aus einer Platin-Kathode, einer Silber-Anode, einer Elektrolytlösung und einer gasdurchlässigen Membran. Zwischen der Anode und der Kathode liegt eine konstante, sogenannte polarisierende Spannung an. Wenn gelöster Sauerstoff aus der Probe durch die Membran in die Elektrolytlösung diffundiert, wird er an der Kathode reduziert. Der Stromkreis wird an der Anode, an der das Silber oxidiert, geschlossen. Die Menge des reduzierten Sauerstoffs ist direkt proportional zur Anzahl der an der Kathode aufgenommenen Elektronen. Durch Messung der Änderung des Stromflusses zwischen der Anode und der Kathode kann daher die Menge des in der Probe vorhandenen Sauerstoffs bestimmt werden (N.N., 2007).

Berechnete Parameter

Die folgenden Parameter werden anhand der durch den Rapidlab 248 gemessenen Parameter berechnet. In die vorliegende Studie wurden dabei der BE(B) und das Standard-Hydrogenkarbonat nicht eingeschlossen. Der TCO_2 -Wert wurde jeweils nur in den Vergleich des i-STAT mit dem Referenzgerät sowie bei der Überprüfung des Einflusses der Lagerung auf die Ergebnisse der mobilen und stationären Blutgasuntersuchungen integriert.

Der Base Excess (BE) ist ein rein empirischer Ausdruck und bezeichnet die Menge an Säure oder Base, die erforderlich ist, um einen Liter Blut auf einen pH-Wert von 7.4 zu titrieren. Der Base Excess in Blut mit einem pH-Wert von 7.4, einem pCO_2 -Wert von 40 mmHg, einem Gesamthämoglobin von 15 g/dl und einer Temperatur von 37°C

beträgt null. Der Base Excess gibt Aufschluss darüber, wieviel Äquivalente an Natriumhydrogenkarbonat erforderlich sind, um den pH-Wert des Patienten zu normalisieren. Der Base Excess wird in einem Messbereich von ± 29.9 mmol/L angegeben.

Die Berechnung des Base Excess in der extrazellulären Flüssigkeit (BE(ecf)) erfolgt nach der Formel: $BE(ecf) = cHCO_3^-act. - 24.8 + 16.2 (pH-7.4)$

Die Hydrogenkarbonatkonzentration wird in einem Messbereich von 0.0 – 60.0 mmol/L angegeben (N.N., 2007). Die Berechnung des aktuellen Hydrogenkarbonates (HCO_3^-act) erfolgt gemäss den Empfehlungen des NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS (1994) nach der Formel: $cHCO_3^-act = 0.0307 \times pCO_2 \times 10^{(pH-6.105)}$

Die Sauerstoffsättigung ist ein Verhältniswert und wird als Prozentsatz der transportierten Sauerstoffmenge im Vergleich zur maximal transportierbaren Sauerstoffmenge ausgedrückt. Die Sauerstoffsättigung wird in einem Messbereich von 1 – 100 % angegeben. Die Berechnung erfolgt gemäss der Formel:

$$sO_2 = \frac{N^4 - 15N^3 + 2045N^2 + 2000N}{N^4 - 15N^3 + 2400N^2 - 31.100N + (2.4 \cdot 10^6) \cdot 100}$$

wobei $N = pO_2 \times 10^{(0.48(pH-7.4) - 0.0013BE(B))}$

Da die Sauerstoffsättigung auch von der Kohlenmonoxidkonzentration und der Konzentration von 2,3-Diphosphoglycerat im Blut abhängt, ist der berechnete Wert lediglich als Schätzwert zu interpretieren (N.N., 2007).

Kohlendioxid kommt im Blutplasma in verschiedenen Formen vor. Nur zwei Formen, nämlich das gelöste CO_2 und HCO_3^- , sind jedoch quantitativ von Bedeutung (N.N., 2007). Die Berechnung des gesamthaften Kohlendioxids erfolgt gemäss den Empfehlungen des NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS (1994) nach der Formel: $ctCO_2 = cHCO_3^-act + (0.0307 \times pCO_2)$.

Technische Daten des i-STAT-Analysators

Der i-STAT-Analysator wurde als sogenannter „bedside-Analysator“ für die ambulante Anwendung ausserhalb eines Laboratoriums entwickelt und ist daher unabhängig vom Stromnetz einsetzbar. In das Gerät ist ein Thermometer, Barometer und ein Speicher für die letzten 50 Messergebnisse, die auf einem Bildschirm angezeigt und via Kabel an einen Drucker übertragen werden können, integriert. Das Analysesystem setzt sich aus dem Gerät und dazugehörigen Einmal-Kartuschen zusammen, welche eine Kombination

aus verschiedenen miniaturisierten Sensoren, ein eigenes Einpunkt-Kalibriersystem, einen Flüssigkeitskanal und eine Abfallkammer enthalten. Für die Untersuchungen in dieser Studie kamen die Kartuschen des Typs CG4+ zur Anwendung, welche die Analyse der gemessenen Parameter pH, pCO₂, pO₂ und L-Laktat sowie der berechneten Parameter HCO₃⁻, BE(ecf), sO₂ und TCO₂ ermöglichen. Die Kartusche beinhaltet als Messsensoren Dünnschichtelektroden für die direkte ionenselektive Elektrodenpotentiometrie (pH, pCO₂), Amperometrie (pO₂) und enzymvermittelte Amperometrie (L-Laktat). Zur Analyse wird die im Kühlschrank gelagerte Kartusche in einer präformierten Vertiefung mit ca. 60 µl Blut gefüllt, verschlossen und in den Analysator gesteckt. Dadurch schaltet sich das Gerät automatisch ein, durchläuft ein Testprogramm, kalibriert und erwärmt die Sensoren auf 37°C und bearbeitet die Blutprobe. Nach ca. 120 Sekunden kann das Messergebnis auf dem Display abgelesen werden.

Im Folgenden werden Details der Analysemethoden und Berechnungsschemata der einzelnen Parameter im i-STAT-Analysator aufgeführt.

Gemessene Parameter

Der pH-Wert wird in einem Messbereich von 6.50 – 8.20 durch die Direktpotentiometrie gemessen. Bei der Berechnung von pH-Werten wird die Konzentration der H⁺-Ionen über die NERNSTsche Gleichung zum H⁺-Potential des Blutes in Beziehung gesetzt (N.N., 2008).

Der pCO₂ wird in einem Messbereich von 5 -130 mmHg ebenfalls durch Direktpotentiometrie gemessen. Die Konzentration des gelösten CO₂ wird bei der Berechnung des pCO₂ über die NERNSTsche Gleichung zum CO₂ -Potential des Blutes in Beziehung gesetzt (N.N., 2008). Im Messbereich von 5 – 800 mmHg wird der pO₂-amperometrisch gemessen. Der Sauerstoffsensor arbeitet nach dem Prinzip der CLARK-Elektrode (CLARK, 1956). Aus der Blutprobe gelangt der Sauerstoff durch eine gasdurchlässige Membran in eine interne Elektrolytlösung. Dort wird er an der Kathode reduziert. Die gemessene Stromstärke ist proportional zur gelösten Sauerstoffkonzentration.

Die L-Laktat-Konzentration wird in einem Bereich von 0.30 – 20.00 mmol/L (2.7 – 180.2 mg/dl) amperometrisch gemessen. Im Laktat-Biosensor ist das Enzym L-Laktat-Oxidase immobilisiert. Es wandelt selektiv L-Laktat in Pyruvat und Wasserstoffperoxid um. Das in der enzymatischen Reaktion freigesetzte Wasserstoffperoxid oxidiert an

einer Platin-Elektrode. Der so entstehende Strom ist proportional zur L-Laktat-Konzentration der Probe (N.N., 2008).

Berechnete Parameter

Der Base Excess wird in einem Bereich von ± 30.00 mmol/L angegeben (N.N., 2008). Die Berechnung des Base Excess in der extrazellulären Flüssigkeit (BE(ecf)) erfolgt nach der gleichen Formel wie beim Rapidlab 248.

Die Hydrogenkarbonatkonzentration wird in einem Messbereich von 1.0 – 85.0 mmol/L angegeben. Die Berechnung des aktuellen Hydrogenkarbonates (HCO_3^-) erfolgt gemäss der Formel: $\log \text{HCO}_3^- \text{act} = \text{pH} + \log \text{pCO}_2 - 7.608$ (N.N., 2008).

Die Sauerstoffsättigung wird in einem Messbereich von 1.0 – 100.0 % angegeben. Die Berechnung erfolgt gemäss der Formel:

$$\text{sO}_2 = \frac{100 \cdot (X^3 + 150X)}{X^3 + 150X + 23400}$$

wobei $X = \text{pO}_2 \times 10^{((0.48(\text{pH}-7.4) - 0.0013(\text{HCO}_3^- - 25)))}$ (N.N., 2008).

Der vom i-STAT berechnete TCO_2 -Wert beruht auf den gemessenen und bekannten pH- und pCO_2 -Werten nach einer vereinfachten und standardisierten Form der HENDERSSON-HASSELBACHschen Gleichung: $\text{TCO}_2 = \text{HCO}_3^- + 0.03 \times \text{pCO}_2$
 TCO_2 wird in einem Messbereich von 5 – 50 mmol/L angegeben (N.N., 2008).

3.2.4.2 Bestimmung des L-Laktats

Zur Messung der Laktatkonzentration wurden die nach der Entnahme tiefgefrorenen Plasmaproben aufgetaut und mit 0.05%iger Methyl-Orange-Lösung, welche mit 3 mol/L Kalium-Hydrochlorid gepuffert war, versetzt und filtriert. Die L-Laktat-Konzentration wurde photometrisch unter Zuhilfenahme spezifischer L-Laktatdehydrogenase und Nikotinamid-Adinindinukleotiden (Enzytec L-Lactat Acid, Biopharm, Darmstadt, Deutschland) mit dem Analysator Cobas Mira S (Roche, Basel) bestimmt.

3.2.4.3 Ablauf der Messungen zur Bestimmung des Einflusses der Lagerung auf die Ergebnisse der mobilen und stationären Blutgasuntersuchungen

Die eine Zeitspanne von 12 Stunden umfassende Untersuchung wurde an Blutproben von 30 Neonaten durchgeführt, von denen 22 durch *Sectio caesarea conservativa* und acht *per vias naturales* entwickelt wurden. Den Kälbern wurden direkt nach der Reanimation Blutproben entnommen. Das Blut wurde in zwei Monovetten, einer heparinisierten Spritze sowie einer fluorierten Vacuette (bio one, Greiner, Solingen, Deutschland) aufgefangen. Die Vacuette wurde sofort nach dem Befüllen zentrifugiert und der abpipettierte Überstand bei -20°C für die L-Laktat-Analyse eingefroren. Aus der Monovette und der heparinisierten Spritze wurden die Blutgaswerte parallel mittels Rapidlab 248 und i-STAT direkt nach der Entnahme ermittelt. Im Sinne einer vergleichenden Studie wurden dieselben Proben im weiteren Verlauf des Versuches unterschiedlichen Lagerungsbedingungen zugeteilt. Eine der Monovetten wurde auf Eis im Kühlschrank bei 4°C und eine bei Raumtemperatur bei 18°C gelagert. Die heparinisierte Spritze wurde nur bei Raumtemperatur (18°C) gelagert. Die weiteren Blutgasanalysen aus den so gelagerten Proben erfolgten 20, 40, 60, 120, 180, 360 und 720 Minuten nach der Entnahme jeweils wiederum mit dem Rapidlab 248 und dem i-STAT.

Zudem wurden Korrelationen zwischen den Blutgasparametern aus in heparinisierten Spritzen zu den in Monovetten aufgefangenem Blut durchgeführt. Dabei wurden nur die Blutproben verwendet, die sofort nach der Entnahme bestimmt wurden. Die Korrelationen der Blutgasparameter zwischen in heparinisierten Spritzen aufgefangenem Blut zu dem in Monovetten beziehen sich somit auf das gesamte Kollektiv der sofort nach der Entnahme mittels i-STAT-Analysator bestimmten Werte.

3.2.4.4 Ablauf der Messungen zur Bestimmung der postnatalen Verläufe der Blutgasparameter

Diese Untersuchung umfasste eine Zeitspanne von 72 Stunden und wurde an 16 Neonaten durchgeführt. Hierbei waren 10 Kälber aus Spontangeburt und sechs durch Kaiserschnitt entwickelte Kälber zusammengefasst. Den Kälbern wurde direkt nach der Reanimation ein venöser Dauerverweilkatheter gelegt und aus diesem zwei Blutproben, in eine Monovette und eine fluorierte Vacuette entsprechend Kapitel 3.2.4.2, entnommen. Zu den Zeitpunkten 0, 20, 40, 60, 120, 240 und 720 Minuten sowie nach

24, 48 und 72 Stunden post natum wurden den Probanden jeweils nach dem oben beschriebenen Schema die zwei Blutproben entnommen und analysiert beziehungsweise verarbeitet. Lediglich zum Entnahmezeitpunkt 20 Minuten post natum wurde auf die L-Laktat-Analyse verzichtet. Die resultierenden Verlaufskurven der Blutgas- und L-Laktat-Werte werden im Ergebnisteil unter der Bezeichnung "Verlaufsuntersuchung über 72 Stunden" geführt.

Für eine Verlaufsuntersuchung der Blutgase über die ersten 60 Lebensminuten wurde den 30 Probanden aus dem in Kapitel 3.2.4.3 beschriebenen Versuch zu den Zeitpunkten 20, 40 und 60 Minuten post natum weitere Proben entnommen und vergleichend mit dem Rapidlab 248 und dem i-STAT untersucht. Zwei weitere Proben für die L-Laktat-Analyse wurden zu den Zeitpunkten 40 und 60 Minuten post natum gewonnen.

3.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Datenmaterial zusammen mit den klinischen Parametern und den Daten über den Geburtsverlauf in ein Datenblatt (Excel 2003, Microsoft, Seattle, USA) übertragen. Die statistische Auswertung der resultierenden Datensätze erfolgte unter Zuhilfenahme des Programms StatView (SAS Institute, Cary, USA). Die graphischen Abbildungen wurden wiederum mit dem Programm Excel erzeugt.

3.3.1 Intraserielle Präzision des i-STAT

Zur Bestimmung der intraseriellen Präzision wurde von einem nicht-asphyktischen Kalb direkt post natum venöses Blut entnommen, in einer Monovette aufgefangen und 15-mal hintereinander mit dem i-STAT-Analysator gemessen. Aus diesen Werten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung für jeden Parameter berechnet. Bezüglich der Objektivierung der Empfindlichkeit des i-STAT-Analysators in Bezug auf die Veränderungen der einzelnen Parameter im Rahmen der Lagerung wurde die dreifache Standardabweichung der intraseriellen Präzision als Referenzbereich bezeichnet. Die dreifache Standardabweichung kann allgemein in der Labormedizin als maximal zulässiger Grenzwert für die systematische Beurteilung von Messwertabweichungen infolge einer geräteinternen Impräzision gelten und ermöglicht so eine Differenzierung zwischen dieser und Lagerungseffekten (McDONALD, 2008).

3.3.2 Auswertung der Daten des Vergleichs des i-STAT mit dem Referenzgerät Rapidlab 248

Für den Vergleich des i-STAT mit dem Referenzgerät Rapidlab 248 wurden Korrelationsanalysen mit den Daten der Blutgasanalysen beider Geräte durchgeführt. Im Falle der L-Laktat-Bestimmung wurden die laboranalytisch ermittelten Werte korrelativ mit den vom i-STAT gemessenen Werten verglichen. Des Weiteren wurden Korrelationen zwischen mittels i-STAT gemessenen pH-Werten und den photometrisch bestimmten L-Laktat-Konzentrationen sowie zwischen den im i-STAT erfolgten Messungen des pH und der pCO₂-Werte ermittelt.

Die Korrelationen wurden aufgrund des Korrelationskoeffizienten r in folgende Kategorien eingeteilt:

- Gering: $r < 0.5$
- Mässig: $0.5 \leq r < 0.7$
- Gut: $0.7 \leq r < 0.9$
- Sehr gut: $r \geq 0.9$

3.3.3 Auswertung der Daten über den Einfluss der Lagerung auf die Ergebnisse der Blutgasuntersuchungen sowie der postnatalen Blutgasverläufe

Hierzu wurden zweifaktorielle Varianzanalysen durchgeführt.

Graphisch dargestellt, beschrieben und diskutiert sind jeweils nur die Ergebnisse der Varianzanalysen aus den mit dem i-STAT gewonnenen Werten.

Eine Ausnahme hiervon bilden die Verlaufsuntersuchungen bezüglich der L-Laktat-Konzentrationen, in denen die photometrisch ermittelten Daten zur Erstellung der Varianzanalysen herangezogen wurden.

3.3.4 Statistische Signifikanz

Das Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert von ≤ 0.05 festgesetzt.

3.3.5 Tierversuchsbewilligung

Für die Versuche lag eine Tierversuchsbewilligung (Nr. 31/2009) des kantonalen Veterinäramts Zürich vor.

4. ERGEBNISSE

4.1 Intraserielle Präzision des i-STAT

In Tabelle 3 sind die Mittelwerte der fünfzehnmaligen Messungen einer Blutprobe zur Bestimmung der intraseriellen Präzision und die entsprechenden Standardabweichungen und Variationskoeffizienten für die einzelnen Parameter zusammengefasst.

Tab. 3: Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten der intraseriellen Präzision des i-STAT-Analysators.

Parameter	Mittelwert	Standardabweichung	Variationskoeffizient
pH	7.30	± 0.01	0.002
pCO ₂ (mmHg)	57.90	± 1.86	0.032
pO ₂ (mmHg)	22.10	± 1.19	0.054
BE(ecf) (mmol/L)	-0.90	± 0.74	-0.858
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	26.10	± 0.57	0.022
sO ₂ (%)	29.30	± 3.52	0.021
TCO ₂ (mmol/L)	27.70	± 0.59	0.120
L-Laktat (mmol/L)	9.10	± 0.17	0.019

Als Mass für die geräteeigene Impräzision wurde die berechnete dreifache Standardabweichung der intraseriellen Präzision verwendet. Ein Überschreiten dieses Wertes im Verlauf der Lagerung wurde als Effekt der Lagerung angesehen. Der pH überschritt bei Eiskühlung (4°C) ab der 720. Minute und bei Lagerung bei Raumtemperatur (18°C) ab dem Zeitpunkt 180 Minuten erstmals diesen Wert (Tab. 4). Für den Parameter pCO₂ erfolgte dies bei Lagerung bei 4°C ebenfalls ab dem Zeitpunkt 720 Minuten, bei Lagerung bei 18°C mit der 360. Minute. Die dreifache Standardabweichung der intraseriellen Präzision war beim pO₂ unter Eiskühlung bereits zum Zeitpunkt 20 Minuten überschritten, bei Lagerung bei Raumtemperatur ab dem Zeitpunkt 180 Minuten. Die absolute Abweichung des Base Excess vom Ausgangswert lag bei Eiskühlung während der gesamten Lagerungsdauer unter der dreifachen Standardabweichung der intraseriellen Präzision, bei der Lagerung bei Raumtemperatur wurde diese nach sechs Stunden überschritten. Analoges galt für den Parameter HCO₃⁻. Allerdings überschritt die Abweichung hier bei der Lagerung bei Raumtemperatur erst

nach 720 Minuten den Wert. Die Differenz vom Ausgangswert der Sauerstoffsättigung und des gesamthaftem CO₂-Gehalt lag im gesamten Lagerungszeitraum bei beiden Lagerungstemperaturen unter der dreifachen Standardabweichung der intraseriellen Präzision. Dies galt ebenfalls für den Parameter L-Laktat bei Lagerung bei 4°C. Bei Lagerung bei 18°C wurde die dreifache Standardabweichung ab dem Zeitpunkt 180 Minuten überschritten (Tab. 4).

Tab. 4: Dreifache Standardabweichung der intraseriellen Präzision und die Abweichungen der Mittelwerte vom Ausgangsmesswert im Verlauf der Lagerung.

Mit * gekennzeichnete Werte überschreiten die dreifache Standardabweichung

	dreifache Standard- abweichung	20 Min. 4°C 18°C	40 Min. 4°C 18°C	60 Min. 4°C 18°C	120 Min. 4°C 18°C	180 Min. 4°C 18°C	360 Min. 4°C 18°C	720 Min. 4°C 18°C
pH	± 0.03	0.003 0.006	0.008 -0.001	0.000 -0.005	-0.005 -0.01	-0.026 -0.034*	-0.026 -0.079*	-0.040* -0.157*
pCO ₂ (mmHg)	± 5.58	-0.941 -1.647	-1.500 0.026	-0.752 -0.344	0.686 1.286	2.176 3.053	2.286 9.733*	5.897* 21.216*
pO ₂ (mmHg)	± 3.57	3.793* 2.200	4.172* 2.000	5.310* 2.966	5.517* 3.566	4.586* 5.066*	4.897* 6.433*	7.621* 10.566*
BE (mmol/L)	± 2.22	0.138 -0.400	0.276 -0.366	-0.276 -0.566	0.207 -0.500	-0.759 -1.500	-1.000 -2.600*	-1.449 -4.933*
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	± 1.71	0.055 -0.240	0.100 -0.103	-0.017 -0.300	0.257 -0.160	-0.332 -0.747	-0.238 -1.080	-0.165 -2.057*
sO ₂ (%)	± 10.56	6.483 4.467	7.621 3.967	9.000 4.834	9.069 6.200	6.241 7.000	7.069 7.234	10.310 10.234
TCO ₂ (mmol/L)	± 1.77	0.035 -0.233	0.104 -0.033	0.035 -0.267	0.345 -0.233	-0.207 -0.633	-0.345 -0.667	0.000 -1.333
L-Laktat (mmol/L)	± 0.51	-0.139 -0.168	-0.188 -0.073	-0.006 0.158	-0.014 0.112	0.029 0.618*	-0.050 1.421*	0.114 2.988*

4.2 Vergleich des i-STAT mit dem Referenzgerät Rapidlab 248

Im Folgenden sind die Korrelationen zwischen den mittels Rapidlab 248 und i-STAT gemessenen Parameter dargestellt.

4.2.1 Vergleich gemessener Parameter

4.2.1.1 pH

Es wurden total 271 venöse Blutproben direkt nach der Entnahme mit dem Rapidlab 248 und dem i-STAT analysiert. Die mit beiden Geräten gemessenen pH-Werte hatten eine sehr gute Korrelation und streuten wenig ($r = 0.986$; $p < 0.0001$). Die mit dem i-STAT gemessenen pH-Werte lagen um durchschnittlich 0.03 pH-Einheiten tiefer als die des Rapidlab 248 (Abb. 1).

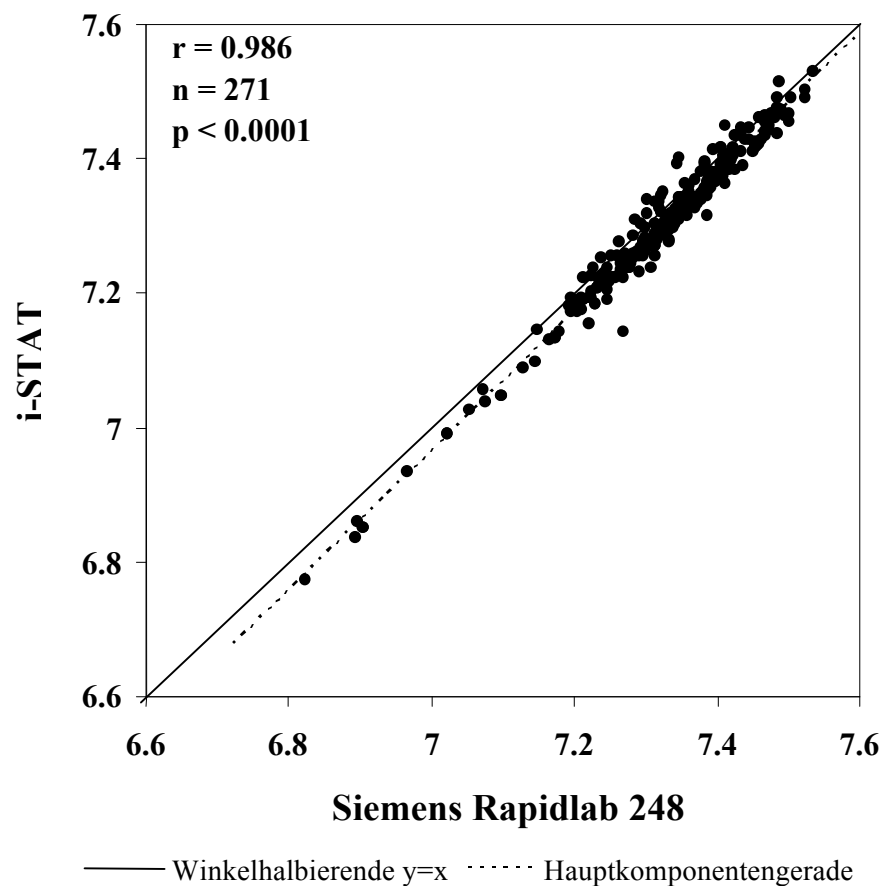


Abb. 1: Korrelationsdiagramm der Messergebnisse des Rapidlab 248 und des i-STAT-Analysators bei der Bestimmung des pH-Wertes.

Regressionsgleichung: $y = -0.31 + 1.04 x$

4.2.1.2 Kohlendioxidpartialdruck

Beim Gerätevergleich in Bezug auf die Messung des $p\text{CO}_2$ konnte bei 271 direkt nach der Entnahme analysierten venösen Blutproben ebenfalls eine sehr gute Korrelation mit geringer Streuung festgestellt werden (Abb. 2; $r = 0.978$; $p < 0.0001$). Mit zunehmendem Partialdrücken wurden vom i-STAT tiefere Werte gemessen als vom Rapidlab 248. Im Wertebereich ab 60 mmHg lagen die vom i-STAT gemessenen $p\text{CO}_2$ -Werte um 0.4 mmHg tiefer als die mit dem Rapidlab 248 gemessenen Werte.

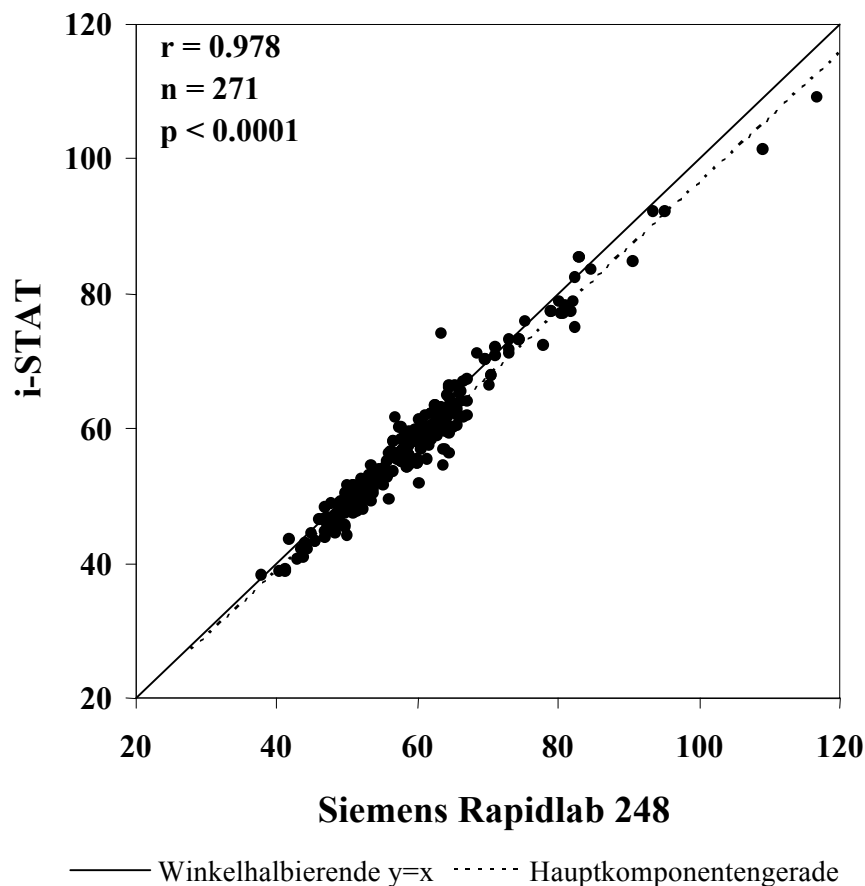


Abb. 2: Korrelationsdiagramm der Messergebnisse des Rapidlab 248 und des i-STAT-Analysators bei der Bestimmung des $p\text{CO}_2$ (mmHg).
Regressionsgleichung: $y = 0.41 + 0.96 x$

4.2.1.3 Sauerstoffpartialdruck

Bezüglich des mit den beiden Geräten gemessenen $p\text{O}_2$ aus 270 venösen Blutproben bestimmte der i-STAT in den Bereichen unterhalb von 18.71 mmHg höhere Werte als der Rapidlab 248 (Abb. 3). Im Bereich oberhalb von 18.71 mmHg lagen die vom i-

STAT gemessenen pO₂-Werte tiefer als die vom Rapidlab 248 gemessenen. Gesamthaft ist eine gute Korrelation mit wenigen Ausreißern darstellbar ($r = 0.817$; $p < 0.0001$).

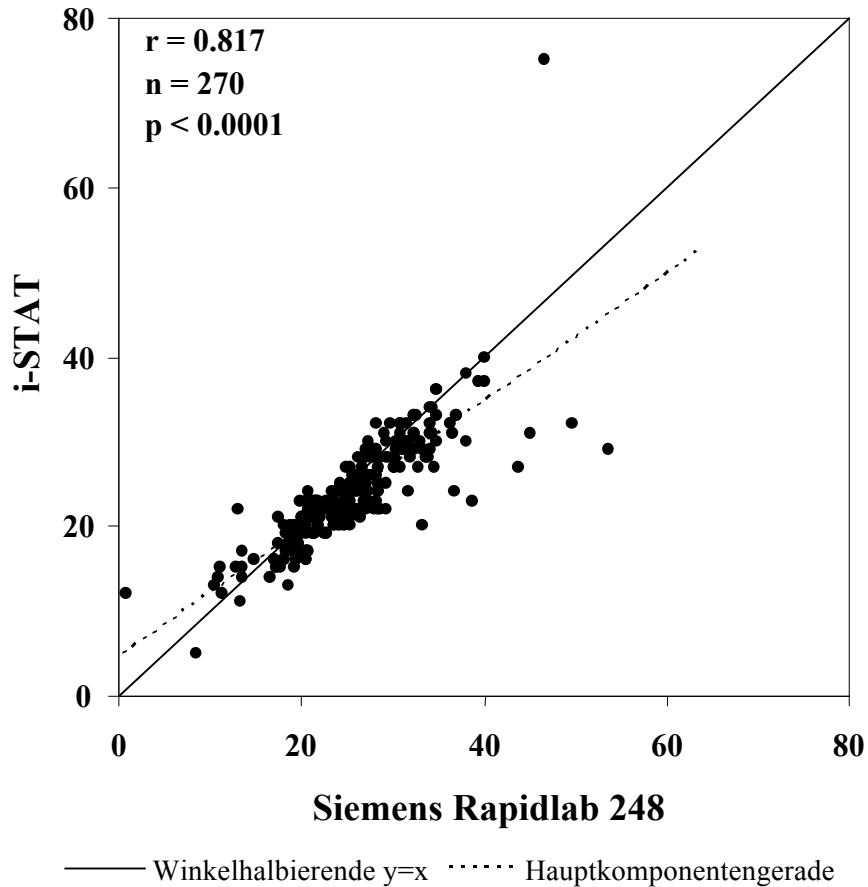


Abb. 3: Korrelationsdiagramm der Messergebnisse des Rapidlab 248 und des i-STAT-Analysators bei der Bestimmung des pO₂ (mmHg).
 Regressionsgleichung: $y = 4.49 + 0.76 x$

4.2.2 Vergleich berechneter Parameter

Im Folgenden werden die Vergleiche der geräteintern berechneten Parameter des Rapidlab 248 und des i-STAT-Analysators dargestellt.

4.2.2.1 Base Excess

Die jeweils geräteintern von Rapidlab 248 und i-STAT berechneten Werte des Base Excess aus einem Probenkollektiv von 270 venösen Blutproben erreichten eine sehr gute Korrelation (Abb. 4; $r = 0.972$; $p < 0.0001$). Bei minimaler Streuung der Werte

konnte eine systematische Abweichung des vom i-STAT bestimmten Base Excess im Vergleich zu den vom Rapidlab 248 ermittelten Werten festgestellt werden. Der vom i-STAT ermittelte Base Excess lag im Durchschnitt 2.3 mmol/L tiefer als der vom Rapidlab 248 errechnete Base Excess.

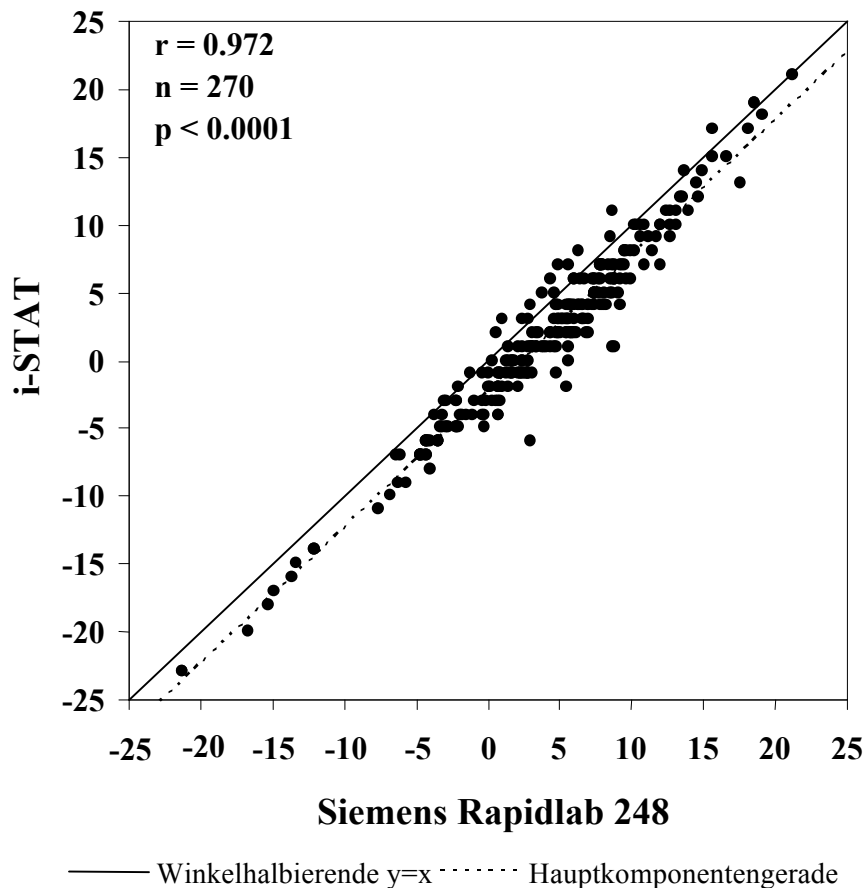
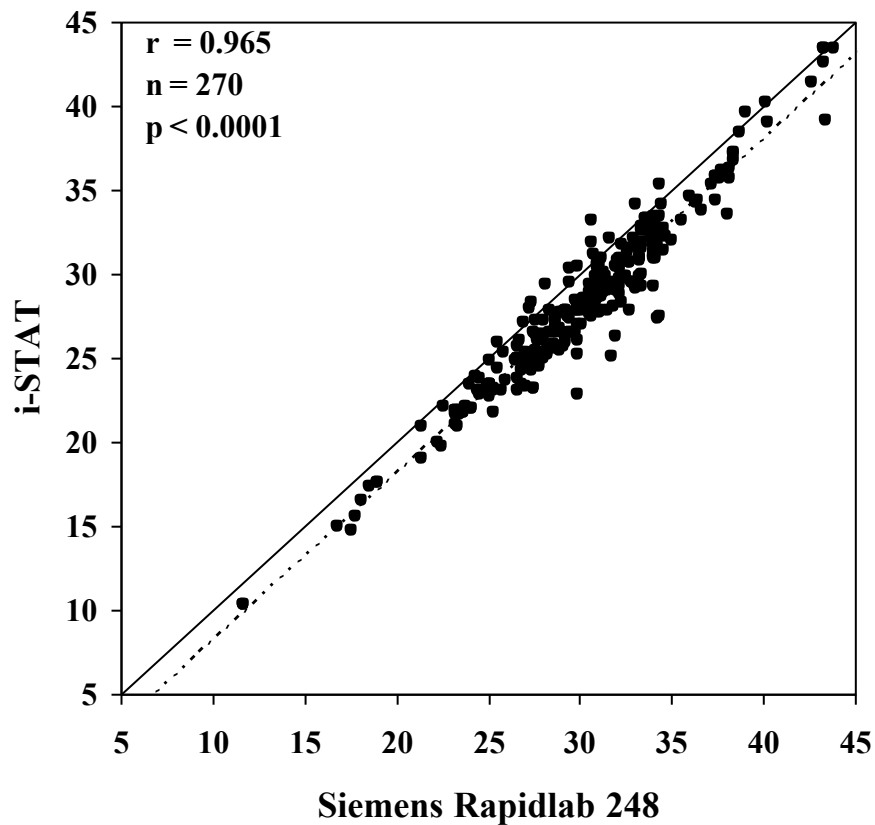


Abb. 4: Korrelationsdiagramm der Messergebnisse des Rapidlab 248 und des i-STAT-Analysators bei der Bestimmung des Base Excess (mmol/L).
Regressionsgleichung: $y = -2.33 + 1.01 x$

4.2.2.2 Hydrogenkarbonatkonzentration

Für die Korrelationsbestimmung des HCO_3^- wurden insgesamt 270 venöse Blutproben direkt nach der Entnahme simultan mit dem Rapidlab 248 und dem i-STAT analysiert (Abb. 5). Die resultierende Korrelation war sehr gut ($r = 0.965$; $p < 0.0001$), wobei auch hier ein systematischer Fehler vorlag. Die vom i-STAT errechneten Konzentrationen lagen im gesamten Messbereich 1.7 mmol/L unter den vom Rapidlab 248 errechneten HCO_3^- -Werten.



—— Winkelhalbierende $y=x$ Hauptkomponentengerade

Abb. 5: Korrelationsdiagramm der Messergebnisse des Rapidlab 248 und des i-STAT-Analysators bei der Bestimmung des HCO_3^- (mmol/L).
 Regressionsgleichung: $y = -1.73 + 0.99 x$

4.2.2.3 Sauerstoffsättigung

Die sO_2 -Werte wiesen bei deutlicher Streuung dennoch eine sehr gute Korrelation auf ($r = 0.910$; $p < 0.0001$). Grundsätzlich kann der Regressionsgleichung entnommen werden, dass mit steigenden Werten die vom i-STAT ermittelten Ergebnisse deutlicher von denen des Rapidlab 248 nach unten divergierten (Abb. 6).

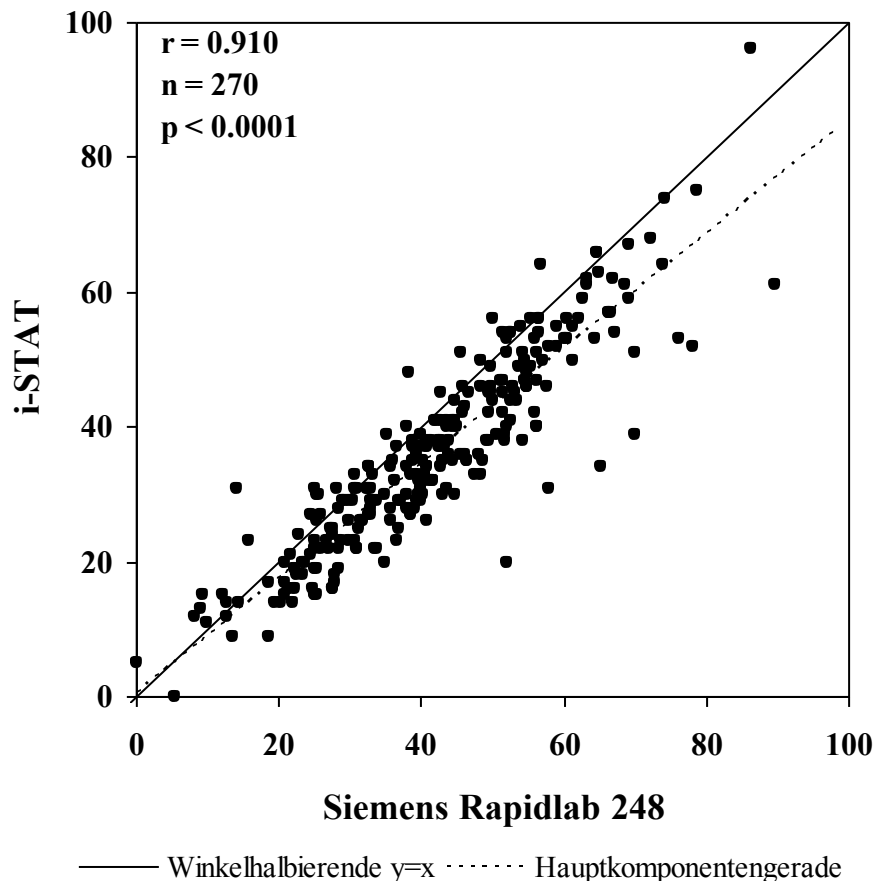


Abb. 6: Korrelationsdiagramm der Messergebnisse des Rapidlab 248 und des i-STAT-Analysators bei der Bestimmung des sO₂ (%).
Regressionsgleichung: $y = 0.62 + 0.85 x$

4.2.2.4 Gesamthafter CO₂-Gehalt

Aus einem Probenkollektiv von 270 venösen Blutproben wurden die von Rapidlab 248 und i-STAT ermittelten TCO₂-Werte korreliert (Abb. 7). Die resultierende Korrelation ist wiederum als sehr gut einzustufen ($r = 0.962$; $p < 0.0001$). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Ergebnisse des i-STAT in ganzen Zahlen, wohingegen die des Siemens Rapidlab 248 auf eine Kommastelle ausgegeben werden. Systematisch lagen die vom i-STAT ermittelten Werte wiederum um 1.84 mmol/L tiefer als die vom Rapidlab 248 errechneten TCO₂-Werte.

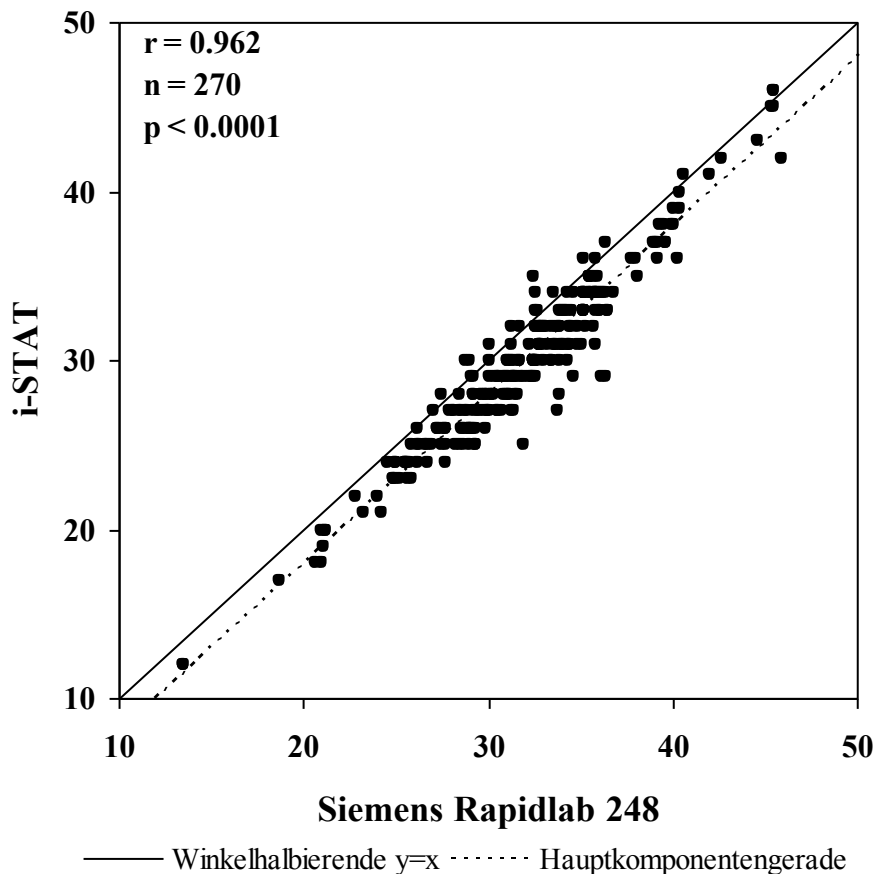


Abb. 7: Korrelationsdiagramm der Messergebnisse des Rapidlab 248 und des i-STAT-Analysators bei der Bestimmung des TCO₂ (mmol/L).

Regressionsgleichung: $y = -1.84 + 1.00 x$

4.2.3 L-Laktat-Konzentration

Aufgrund der Tatsache, dass der i-STAT-Analysator L-Laktat-Konzentrationen über 20 mmol/L als 20 mmol/L angezeigt, wurden aus der Korrelationberechnung alle vom i-STAT als 20 mmol/L ausgegebenen Werte ausgenommen. Zudem standen für den Zeitpunkt 20 Minuten post natum keine Vergleichsmöglichkeiten zur Verfügung, da zu diesem Zeitpunkt keine Blutproben für die photometrische L-Laktat-Bestimmung genommen wurden. Somit ergab sich eine Probenanzahl von $n = 207$ für die venösen, direkt nach der Entnahme mit dem i-STAT analysierten Proben (Abb. 8). Es bestand eine sehr gute Korrelation zu den photometrisch bestimmten Konzentrationen ($r = 0.988$; $p < 0.0001$), wobei mit steigenden Konzentrationen die Ergebnisse des i-STAT zunehmend höher lagen. Desweiteren muss erwähnt werden, dass der i-STAT bei 2.5 % der untersuchten Proben kein Ergebnis ausgab. Betroffen davon waren 4.5% der Proben

bei der Verlaufsuntersuchung über 60 Minuten und 1.3 % bei der Verlaufsuntersuchung über 72 Stunden. Der Grenzwert 20 mmol/L wurde in 8.8 % aller Fälle angezeigt, wobei in acht von 15 Fällen das vom i-STAT angezeigte Ergebnis dahingehend mit der photometrischen Bestimmung übereinstimmte, dass auch bei der photometrischen Bestimmung ein Wert über 20 mmol/L resultierte. In sieben von 15 Fällen lag die photometrisch gemessene L-Laktat-Konzentration unter 20 mmol/L.

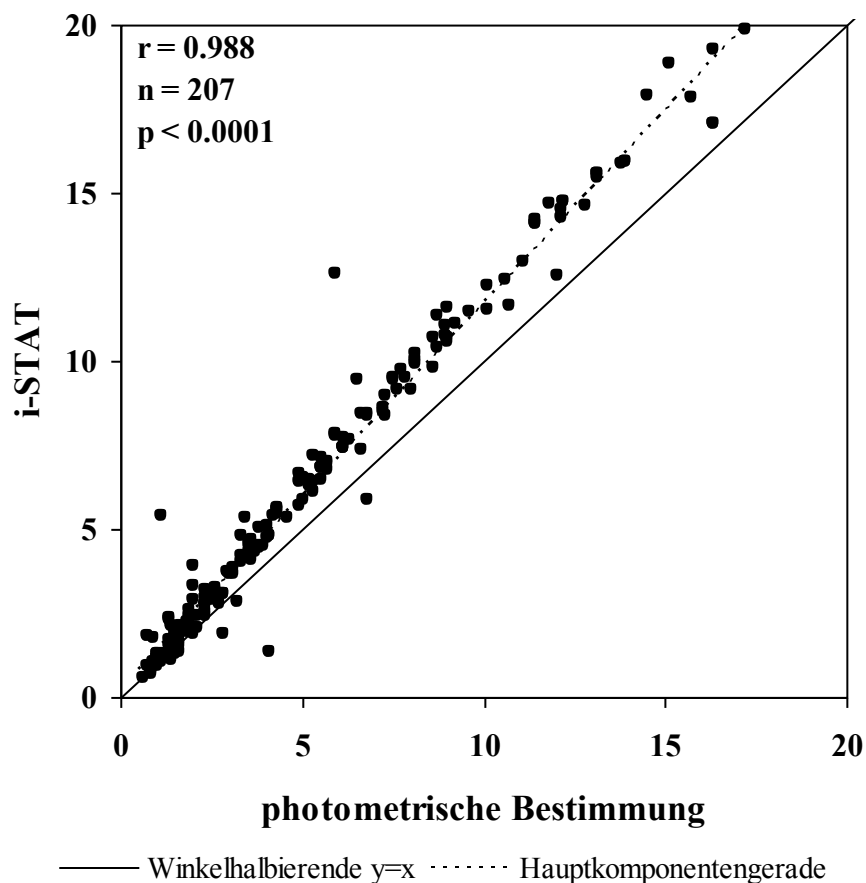


Abb. 8: Korrelationsdiagramm der Messergebnisse der photometrischen Bestimmung und des i-STAT-Analysators bei der Bestimmung der L-Laktat-Konzentration (mmol/L).

Regressionsgleichung: $y = 0.18 + 1.17 x$

4.3 Korrelationen zwischen pH-Wert und L-Laktat

Die Messergebnisse des pH-Wertes und der L-Laktat-Konzentration sämtlicher direkt post natum entnommener venöser Blutproben sind in dieser Berechnung korreliert (Abb. 9). Der pH wurde mit dem i-STAT gemessen und die L-Laktatwerte wurden

photometrisch bestimmt, um auch die Konzentrationen über 20 mmol/L, die der i-STAT nicht ausgibt, in die Berechnung miteinbeziehen zu können. Aus dem Kollektiv von 44 venösen Blutproben konnte eine mässige, jedoch statistisch signifikante Korrelation ($r = 0.581$; $p < 0.0001$) errechnet werden. Die Werte streuten stark.

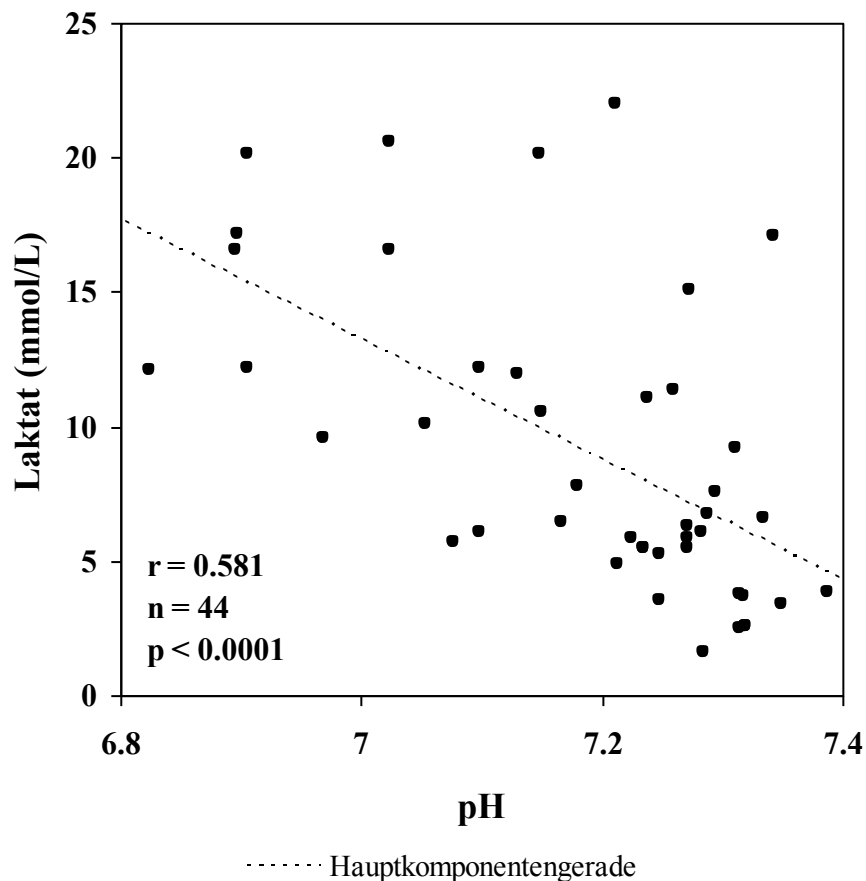


Abb. 9: Korrelationsdiagramm zwischen dem pH und der photometrisch bestimmten L-Laktat-Konzentrationen aus venösen Blutproben direkt post natum.
Regressionsgleichung: $y = 169.85 - 22.37 x$

Den Berechnungen in Abbildung 10 sind die mittels i-STAT gemessenen L-Laktat-Werte aller unbehandelten Probanden zugrunde gelegt. Gesamthaft wurden 181 Analyseergebnisse verwendet. Die resultierende Korrelation zum pH war gut ($r = 0.772$; $p < 0.0001$). Mit steigenden pH-Werten waren niedrigere Laktatkonzentrationen verbunden.

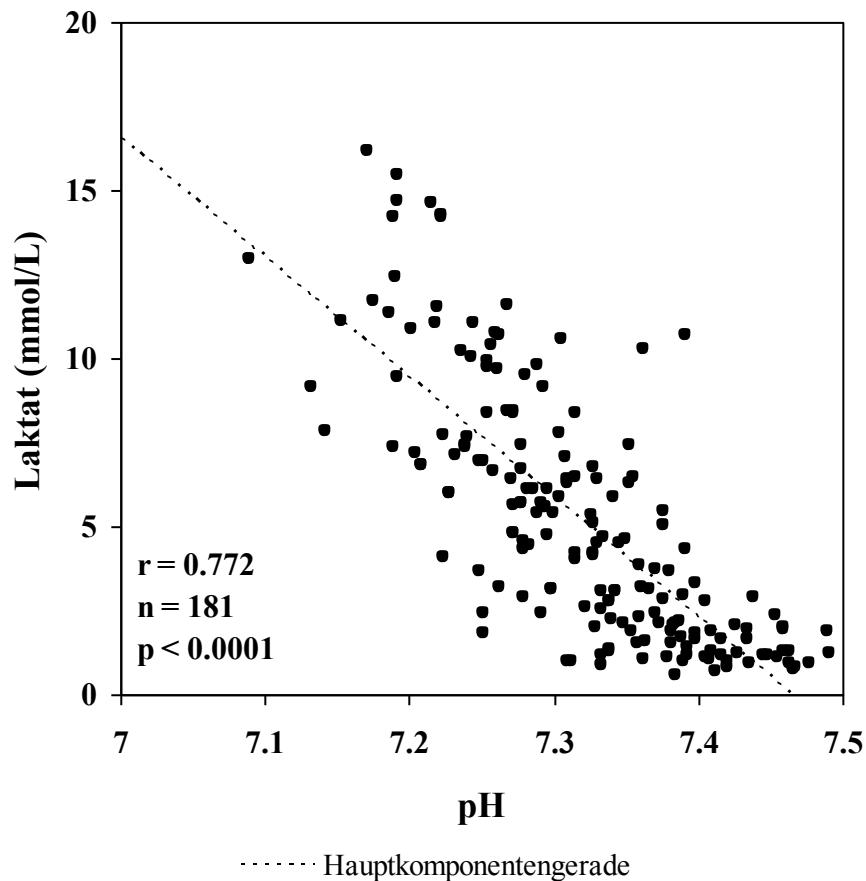


Abb. 10: Korrelationsdiagramm der pH-Werte und der L-Laktatwert-Konzentrationen des i-STAT-Analysators aus den venösen Blutproben aller unbehandelten Probanden. Regressionsgleichung: $y = 266.33 - 35.68 x$

4.4 Korrelationen zwischen pH-Wert und $p\text{CO}_2$

Die vom i-STAT ermittelten Werte für pH und $p\text{CO}_2$ aus den 44 venösen, initial post natum entnommenen und analysierten Blutproben ergaben eine mässige Korrelation (Abb. 11; $r = 0.647$; $p < 0.0001$).

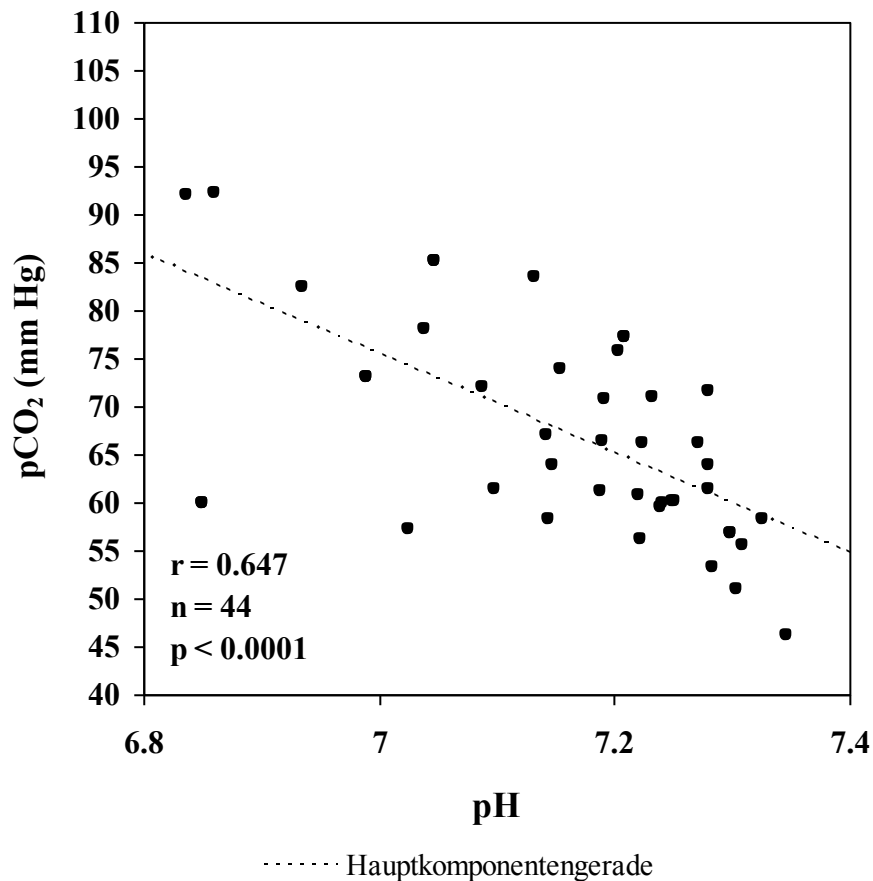


Abb. 11: Korrelationsdiagramm der mittels i-STAT-Analysator ermittelten Messergebnisse der pH und der pCO₂-Werte aus dem venösen Blut direkt post natum. Regressionsgleichung: $y = 437.25 - 51.69 x$

Aus gesamthaft 182 venösen Blutproben von unbehandelten Kälbern wurden die vom i-STAT bestimmten pH- und pCO₂-Werte korreliert (Abb. 12). Im Korrelationsdiagramm zeigte sich eine mässige Korrelation und deutliche Streuung der Werte ($r = 0.514$; $p < 0.0001$). Der pCO₂ war tiefer, je höher der pH in den Proben war.

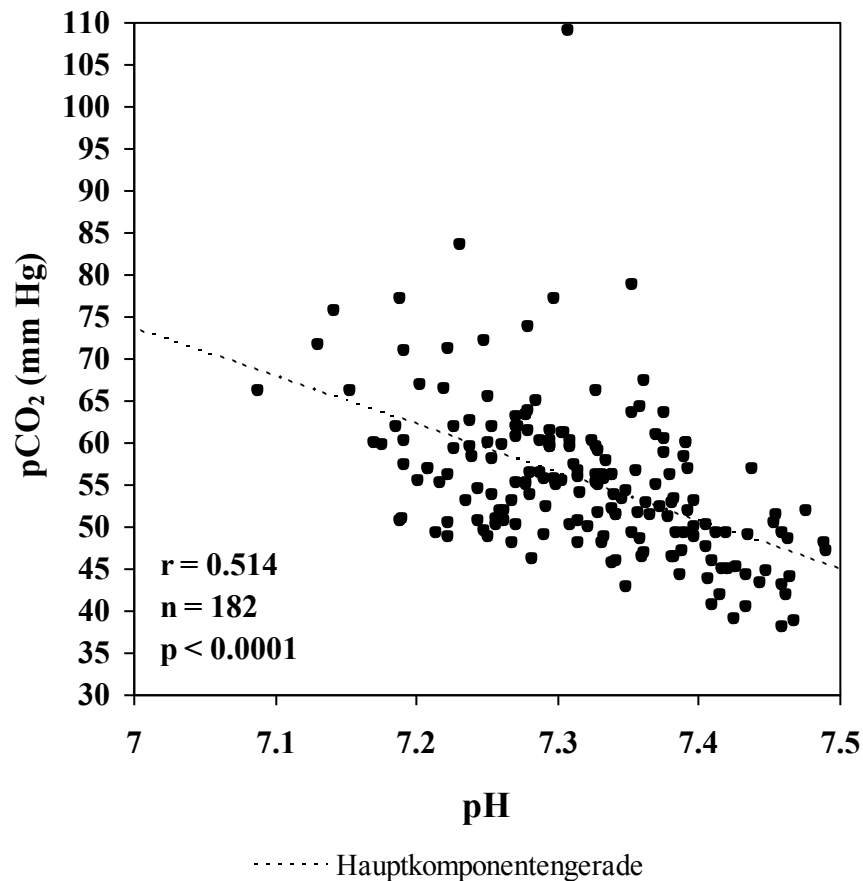


Abb. 12: Korrelationsdiagramm der mittels i-STAT-Analysator ermittelten Messergebnisse der pH- und pCO₂-Werte aus den venösen Blutproben aller unbehandelten Probanden. Regressionsgleichung: $y = 473.99 - 57.2 x$

4.5 Einfluss der Lagerungsgefäße, Lagerungsdauer und -temperatur auf die Ergebnisse der mobilen und stationären Blutgasuntersuchungen

Einleitend ist zu erwähnen, dass bei allen Varianzanalysen die Messergebnisse des i-STAT-Analysators ausgewertet wurden. Dabei wurden die Blutproben einerseits in einer Monovette und einer heparinisierten Spritze über 12 Stunden hinweg gekühlt oder bei Raumtemperatur gelagert.

4.5.1 Gemessene Parameter

4.5.1.1 pH

Die pH-Werte zeigten in Abhängigkeit der beiden Konservierungssysteme „Monovette“ und „heparinisierte Spritze“ eine sehr gute Korrelation (Abb. 13; $r = 0.947$; $p < 0.0001$; $n = 239$). Auffällig war eine etwas grössere Streuung der Werte in den tieferen Messbereichen unter 7.2. Zudem war bei Werten unter 7.2 der pH aus der heparinisierten Spritze höher und bei Werten über 7.2 diejenigen aus der Monovette.

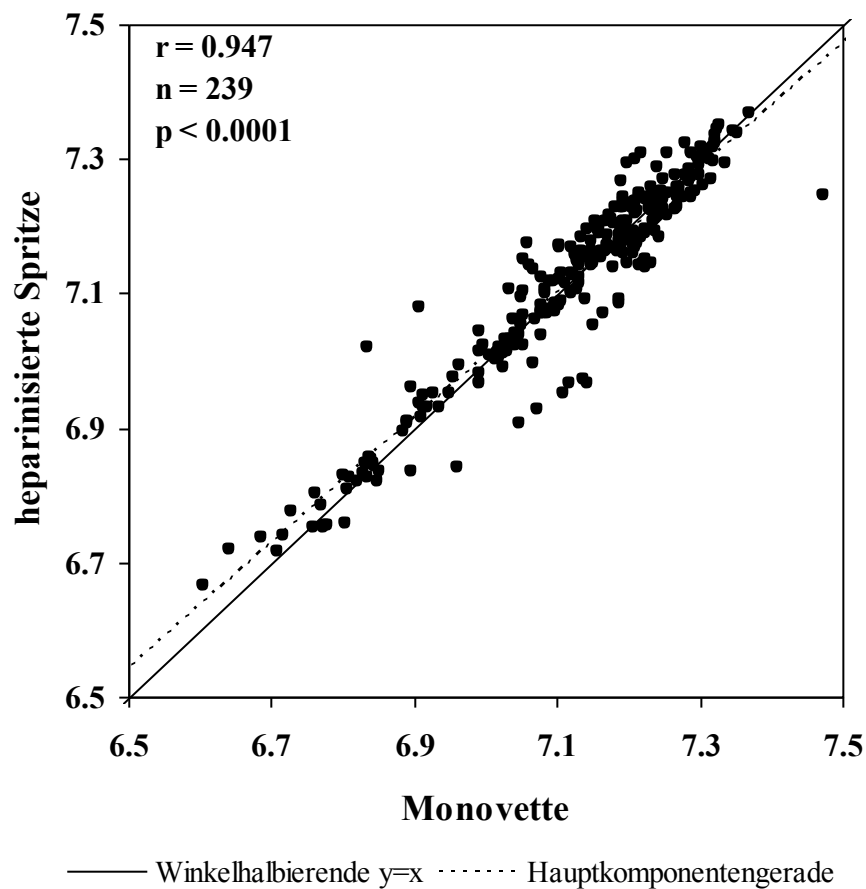


Abb. 13: Korrelationsdiagramm der aus Monovetten und heparinisierten Spritzen gemessenen pH-Werte.

Regressionsgleichung: $y = 0.55 + 0.92 x$

Der Verlauf des pH über die Zeit in Abhängigkeit vom analysierenden Gerät verdeutlichte die in Kapitel 4.2.1.1 bei der Korrelation erkennbare systematische Messwertdifferenz der beiden Geräte (Abb. 14). Diese Differenz betrug dabei über den Messzeitraum nicht mehr als 0.05 pH-Einheiten, wobei der i-STAT-Analysator die tieferen Werte mass als der Rapidlab 248. Als Lagerungseffekt war ein paralleler, nicht signifikanter Abfall des pH-Wertes nach 60 Minuten von einem Ausgangs-Mittelwert

von 7.16 ± 0.14 (Rapidlab 248) beziehungsweise 7.13 ± 0.14 (i-STAT) direkt nach der Entnahme auf einem Mittelwert von 7.07 ± 0.16 beziehungsweise 7.03 ± 0.15 nach einer Lagerung von 720 Minuten darstellbar ($p = 0.0726$).

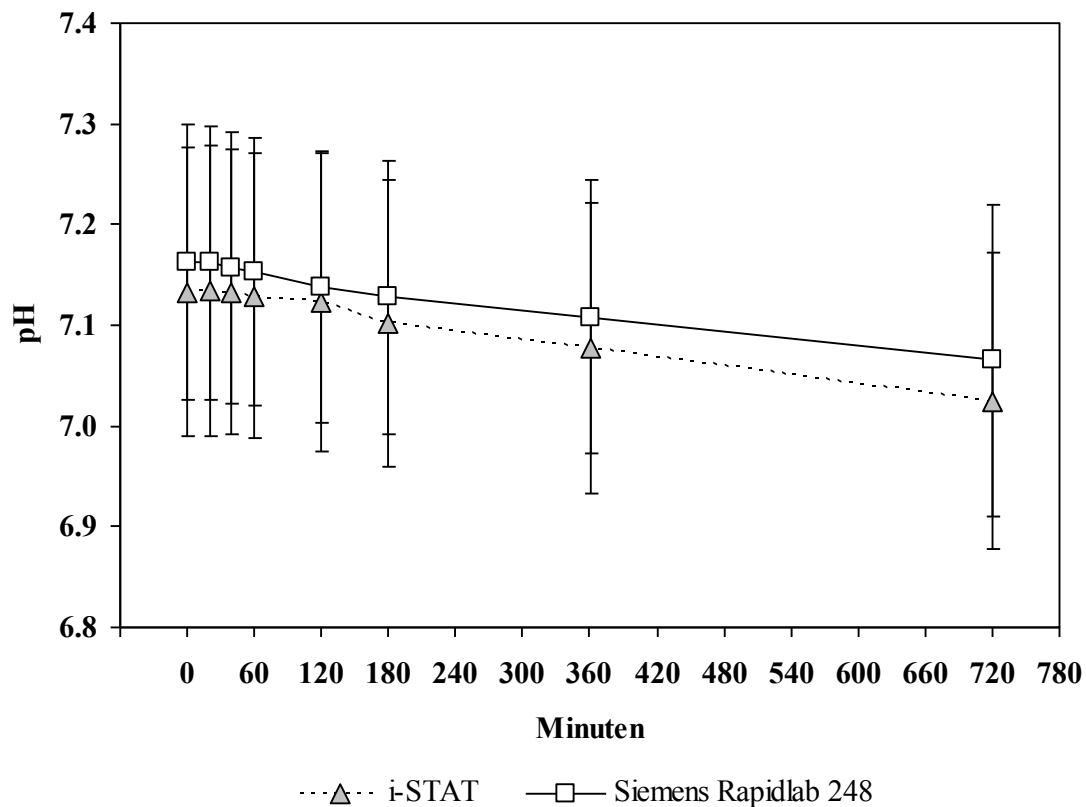


Abb. 14: Verlauf des pH-Wertes in Abhängigkeit vom Analysegerät.
i-STAT $n = 88$; Rapidlab 248 $n = 86$ ($p = 0.0726$).

Die Verläufe des pH aus Blutproben von Kälbern mit einem $\text{pH} < 7.2$ beziehungsweise ≥ 7.2 unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Die Änderung des pH-Wertes in Abhängigkeit von der Lagerungstemperatur erwies sich in der Varianzanalyse als signifikant (Abb. 15; $p < 0.0001$). Bei minimalen Unterschieden im Ausgangswert zum Entnahmezeitpunkt (Mittelwert Gruppe „4°C“ 7.13 ± 0.14 ; Mittelwert Gruppe „18°C“ 7.14 ± 0.14) verliefen die Kurven in den ersten zwei Stunden annähernd deckungsgleich. Ab der 120. Minute fielen die Werte der Gruppe „4 °C“ auf einen Mittelwert von 7.09 ± 0.13 nach 12 Stunden. Die Werte der Gruppe „18°C“ fielen im gleichen Zeitraum deutlicher auf einen Mittelwert von 6.98 ± 0.15 .

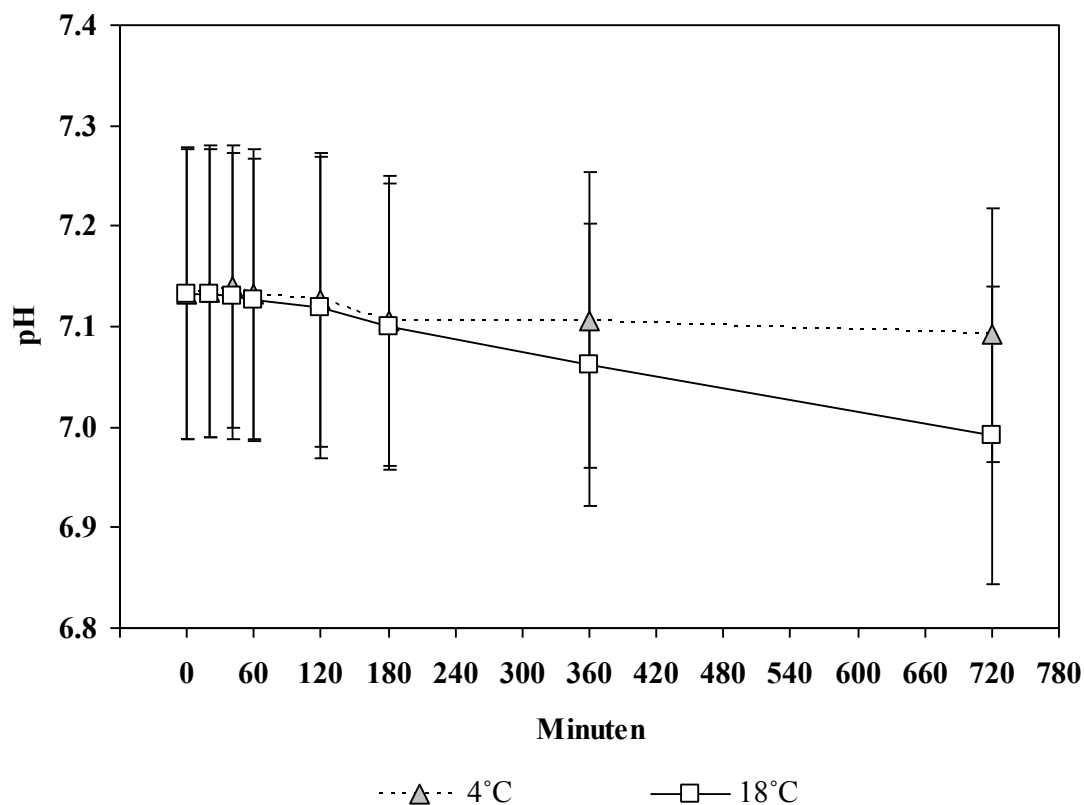


Abb. 15: Verlauf des pH-Wertes in Abhängigkeit von der Lagerungstemperatur der Blutproben. 4°C n = 29; 18°C n = 30.

Auch die Art des Gefäßes, in dem die Blutproben gelagert wurden, übte einen statistisch signifikanten Einfluss auf den Verlauf der pH-Werte über die Zeit aus (Abb. 16; $p < 0.0001$). Wiederum lagen die Werte direkt nach der Entnahme mit einem Mittelwert von 7.13 ± 0.15 in der Gruppe „heparinisierte Spritze“ und einem von 7.14 ± 0.14 in der Gruppe „Monovette“ sehr eng zusammen, um im weiteren Verlauf geringfügig zu divergieren und nach 180 Minuten wieder aufeinander zu treffen. Anschliessend sanken die Werte nach einer zwölfstündigen Lagerung in heparinisierten Spritzen auf einen Mittelwert von 7.01 ± 0.15 und diejenigen nach Lagerung in Monovetten auf 6.98 ± 0.15 .

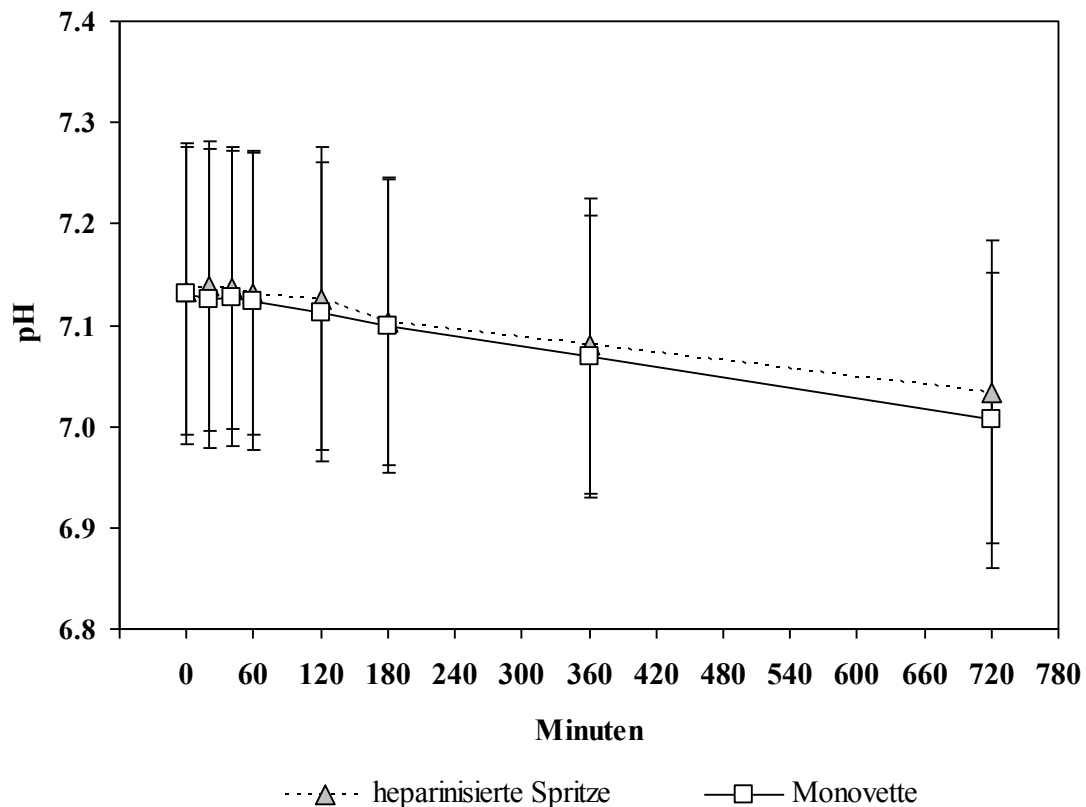


Abb. 16: Verlauf des pH-Wertes in Abhängigkeit vom Lagerungsgefäß der Blutproben. Heparinisierte Spritze n = 29; Monovette n = 30

4.5.1.2 Kohlendioxidpartialdruck

Aus einem Probenkollektiv von 239 direkt nach der Blutentnahme erfolgten Analysen konnte eine gute Korrelation zwischen den $p\text{CO}_2$ -Messergebnissen von in Monovetten und in heparinisierten Spritzen gelagertem Blut festgestellt werden (Abb. 17; $r = 0.782$; $p < 0.0001$). Dabei lagen bei tiefem Partialdruck die aus der heparinisierten Spritze bestimmten Werte höher und bei hohem Partialdruck tiefer als die aus Monovetten bestimmten Ergebnisse. Zudem fällt eine grosse Streuung der Werte auf.

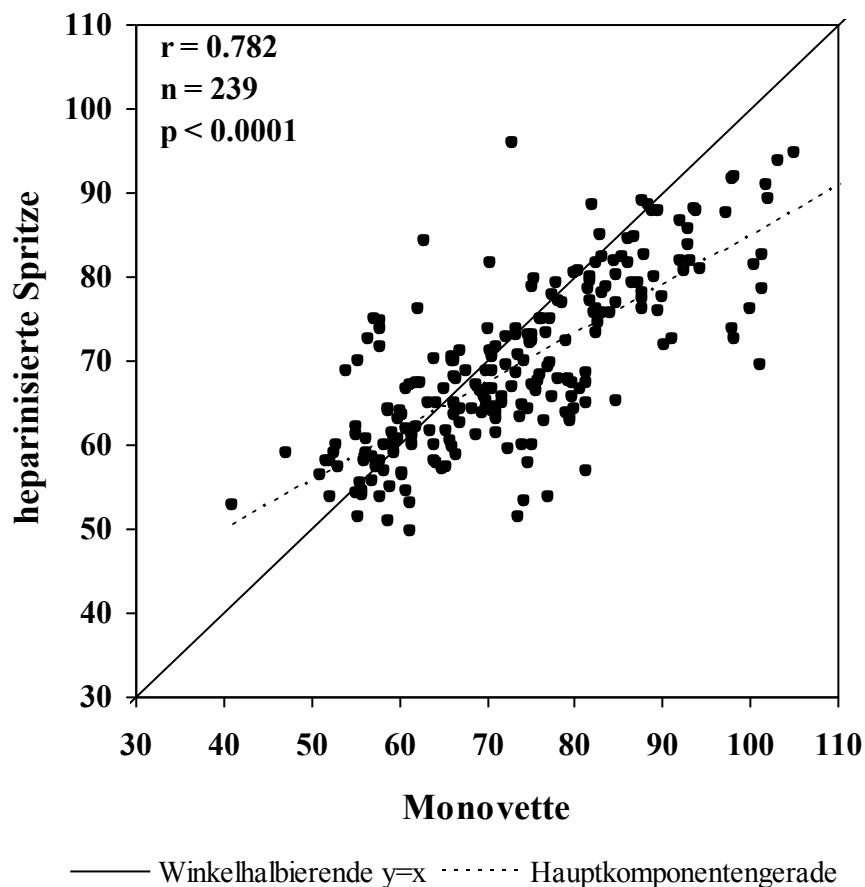


Abb. 17: Korrelationsdiagramm der aus Monovetten und heparinisierten Spritzen gemessenen pCO₂-Werte (mmHg).

Regressionsgleichung: $y = 26.7 + 0.58 x$

Ebenso wie diejenige der pH-Werte ergab die Varianzanalyse des pCO₂ über die Zeit in Abhängigkeit vom Analysegerät keine signifikanten Wechselwirkungen.

Es gab auch keine Unterschiede des Kohlendioxidpartialdruckes in Abhängigkeit des initialen pH-Wertes der Probanden.

Statistisch signifikant waren die Veränderungen des Kohlendioxidpartialdruckes in den gelagerten Blutproben in Abhängigkeit von der Lagerungstemperatur (Abb. 18; $p < 0.0001$). Bei fast deckungsgleichem und linearem Verlauf der beiden Kurven zwischen der Entnahme („4°C“ 69.92 ± 11.98 mmHg; „18°C“ 69.58 ± 11.3 mmHg) und der Messung nach 180 Minuten („4°C“ 72.1 ± 10.37 mmHg; „18°C“ 72.63 ± 11.78 mmHg) erfolgte ab diesem Zeitpunkt ein signifikanter Anstieg der Werte der bei Raumtemperatur gelagerten Proben bis auf einen Mittelwert von 90.79 ± 15.39 mmHg nach 12 Stunden, wohingegen die auf Eis gelagerten Proben lediglich auf ein Mittel von 75.82 ± 10.78 mmHg stiegen.

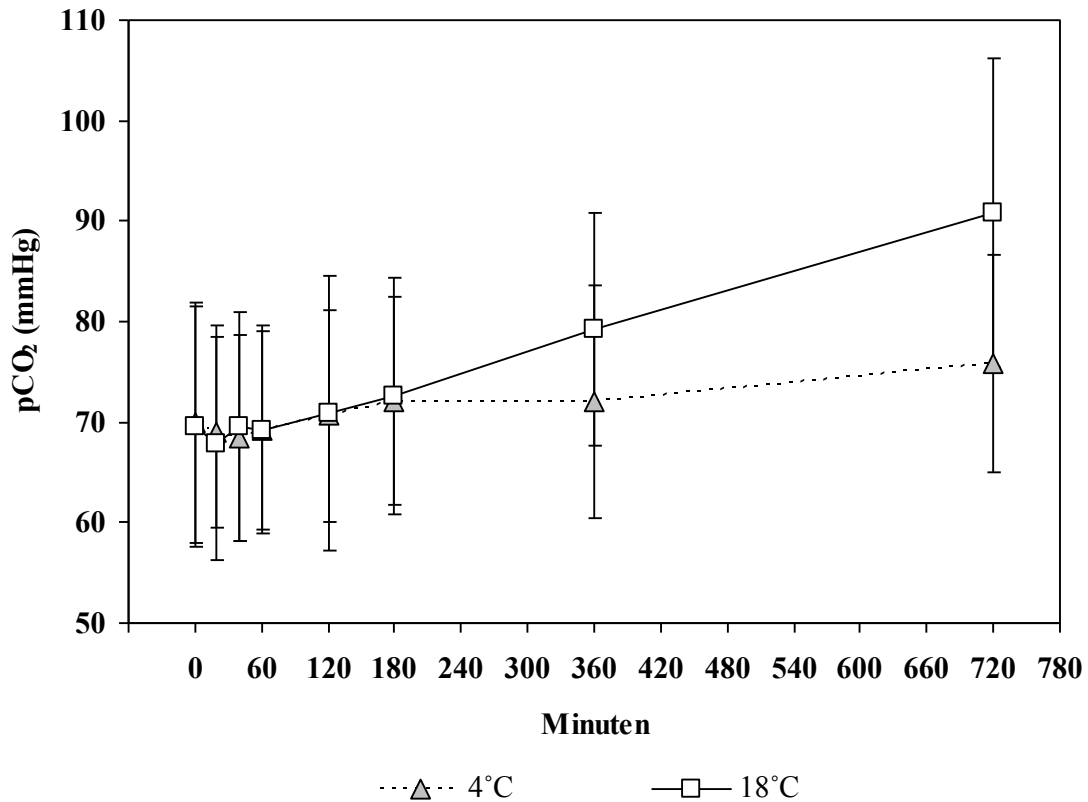


Abb. 18: Verlauf des pCO₂ in Abhängigkeit von der Lagerungstemperatur der Blutproben. 4°C n = 29; 18°C n = 30

Auf den zeitlichen Verlauf des Kohlendioxidpartialdruckes war ein signifikanter Einfluss des Lagerungsgefäßes festzustellen (Abb. 19; $p < 0.0001$). Der Kurvenverlauf der Werte aus in der Monovette gelagerten Blutes stieg ab der 3. Lagerungsstunde deutlicher bis zu einem Mittelwert von 90.79 ± 15.39 mmHg nach 720 Minuten. Das in der heparinisierten Spritze gelagerte Blut erreichte zum Zeitpunkt 720 Minuten Maximalwerte von im Mittel 80.09 ± 11.35 mmHg.

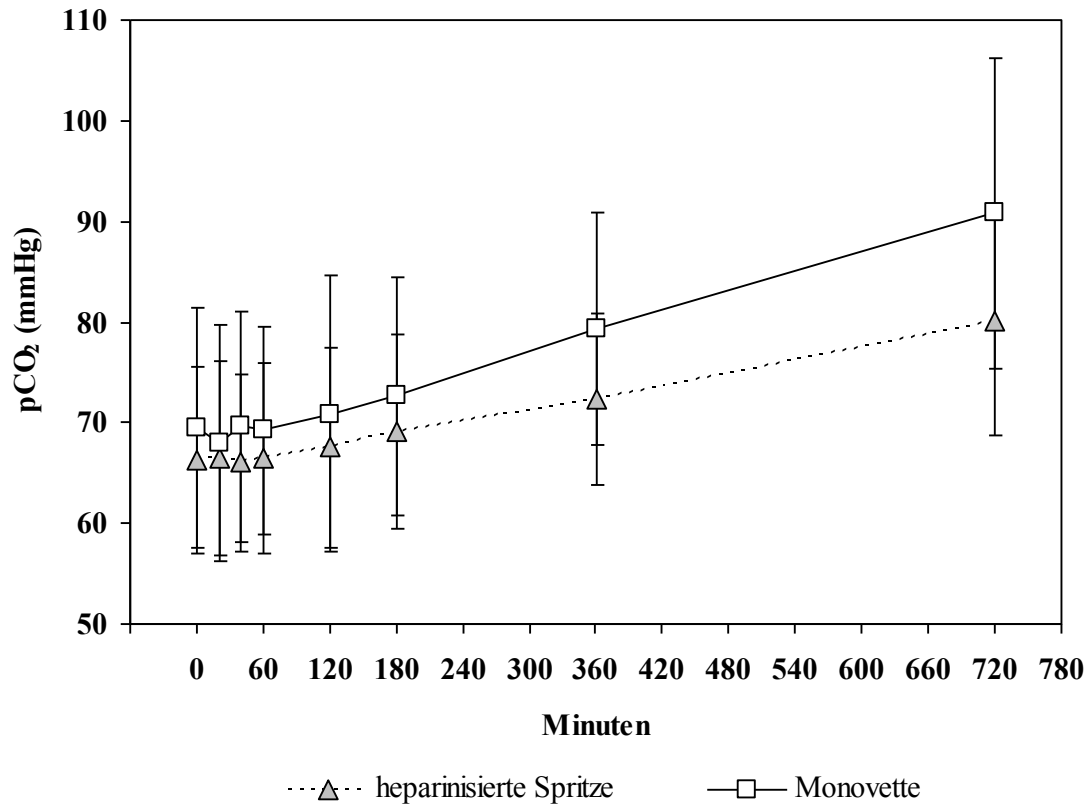


Abb. 19: Verlauf des pCO₂ in Abhängigkeit vom Lagerungsgefäß der Blutproben. Heparinisierte Spritze. n = 29; Monovette n = 30

4.5.1.3 Sauerstoffpartialdruck

Die Korrelation der Messergebnisse des Sauerstoffpartialdruckes in 238 venösen, direkt nach der Entnahme analysierten Blutproben, die entweder in Monovetten oder heparinisierten Spritzen gelagert wurden, zeigte eine geringe Korrelation mit 0.477 ($p < 0.0001$), wozu auch die deutliche Streuung der Werte beitrug (Abb. 20). Insbesondere bei Drücken unter 30 mmHg wurden aus den heparinisierten Spritzen deutlich höhere Ergebnisse gemessen.

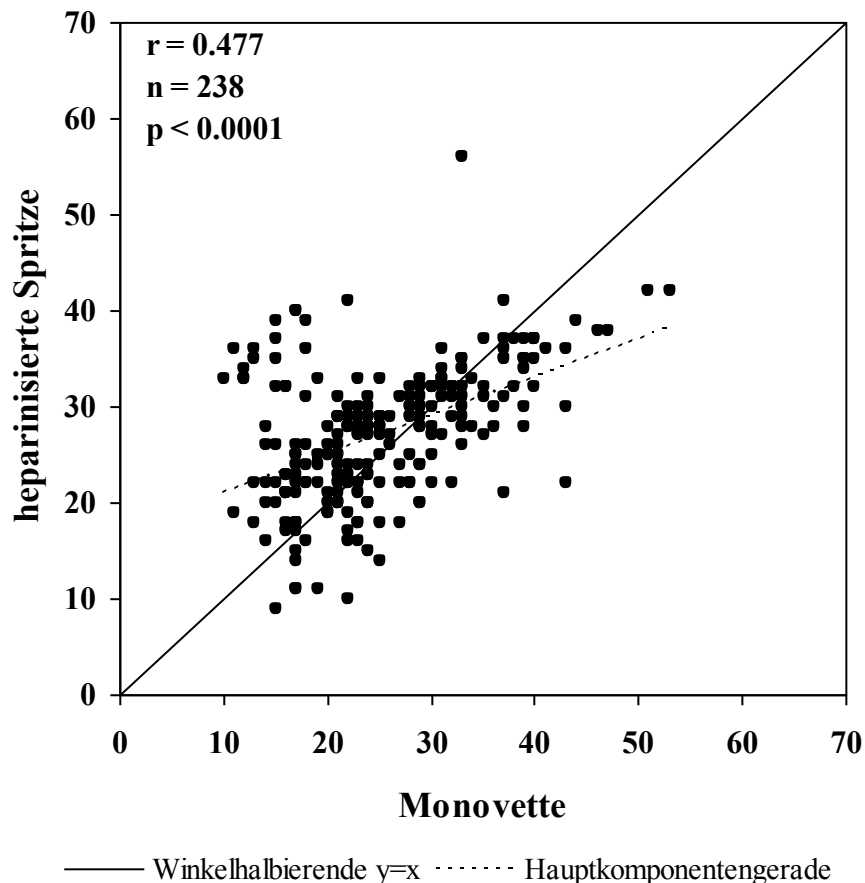


Abb. 20 Korrelationsdiagramm der aus Monovetten und heparinisierten Spritzen gemessenen pO_2 -Werte (mmHg).
Regressionsgleichung: $y = 17.1 + 0.39 x$

Einen annähernd deckungsgleichen Kurvenverlauf beschrieben die Veränderungen im Sauerstoffpartialdruck über den Messzeitraum beim Vergleich der beiden Analysatoren. Somit konnten keine statistisch signifikanten Einflüsse der Geräte auf den Werteverlauf festgestellt werden. Ebenso wenig signifikant waren die Unterschiede in Abhängigkeit des Azidosegrades der Kälber bei der Geburt.

Die Varianzanalyse bezüglich des Einflusses der Lagerungstemperatur auf Veränderungen im pO_2 über die Zeit ergab signifikante Unterschiede (Abb. 21; $p < 0.05$). Unmittelbar nach der Entnahme lagen die Mittelwerte bei beiden Lagerungstemperaturen fast gleichauf mit einem Mittelwert von 20.93 ± 7.24 mmHg in der Gruppe „4°C“ und einem Mittelwert von 21.17 ± 7.23 mmHg in der Gruppe „18°C“. Nach einem ersten Anstieg der Werte auf durchschnittlich 24.72 ± 7.49 mmHg bei den auf Eis gelagerten Proben und auf 23.37 ± 7.53 mmHg bei den bei Raumtemperatur gelagerten Proben innerhalb von 20 Minuten blieben die Werte der eisgekühlten Proben auf diesem Niveau bis zur zweiten Stunde, nach welcher eine

Kreuzung der Kurvenverläufe erfolgte. Im gesamten Verlauf stiegen die Werte der bei Raumtemperatur gelagerten Proben deutlicher auf einen Mittelwert von 31.73 ± 8.52 mmHg nach 720 Minuten an, wohingegen der Sauerstoffpartialdruck aus eisgekühlten Proben einen maximalen Mittelwert von 28.55 ± 13.07 mmHg zu diesem Zeitpunkt erreichte.

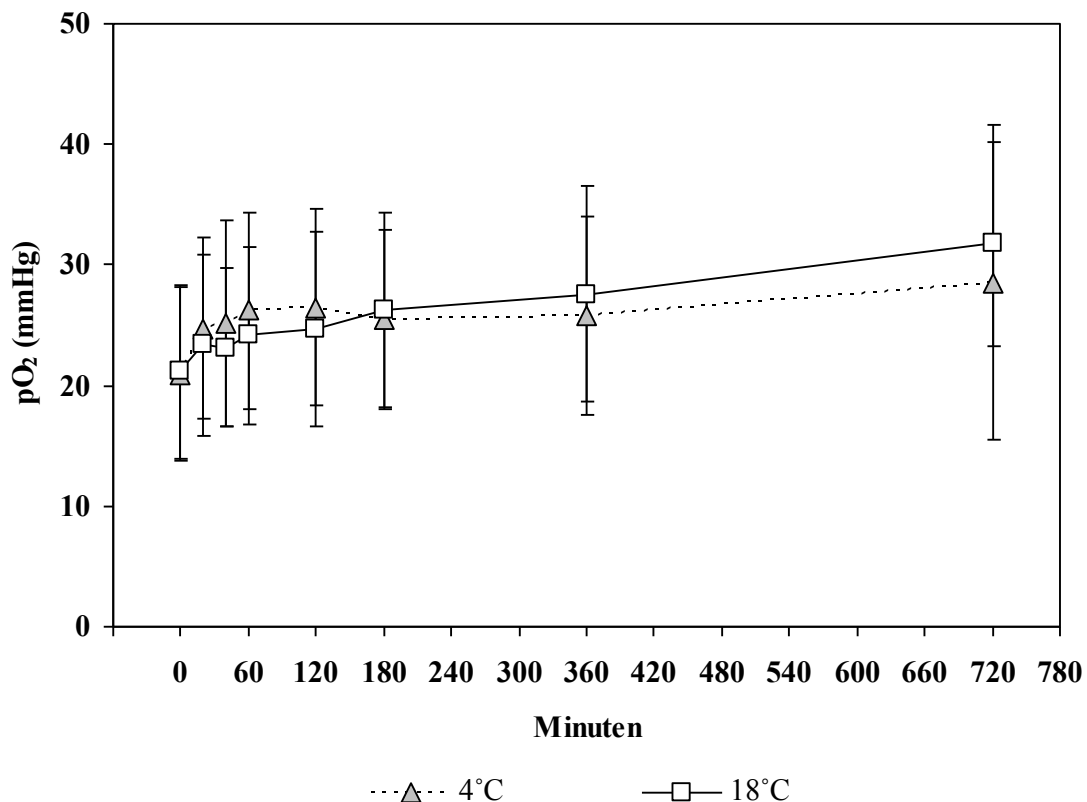


Abb. 21: Verlauf des pO₂ in Abhängigkeit von der Lagerungstemperatur der Blutproben. 4°C n = 29; 18°C n = 30

Auch die Abhängigkeit des pO₂-Verlaufes über die Zeit vom Konservierungssystem liess einen signifikanten Zusammenhang erkennen (Abb. 22; $p < 0.01$). Während die Ausgangswerte noch eine Differenz von 4.23 mmHg aufwiesen (Mittelwert Gruppe „heparinisierte Spritze“ 25.39 ± 6.53 mmHg; Mittelwert Gruppe „Monovette“ 21.17 ± 7.23 mmHg), glichen sich die Kurvenverläufe bis zur 12. Stunde auf einen Mittelwert von 31.73 ± 8.52 mmHg in der Gruppe „Monovette“ und auf einen von 31.07 ± 8.53 mmHg in der Gruppe „heparinisierte Spritze“ nach 12 Stunden an.

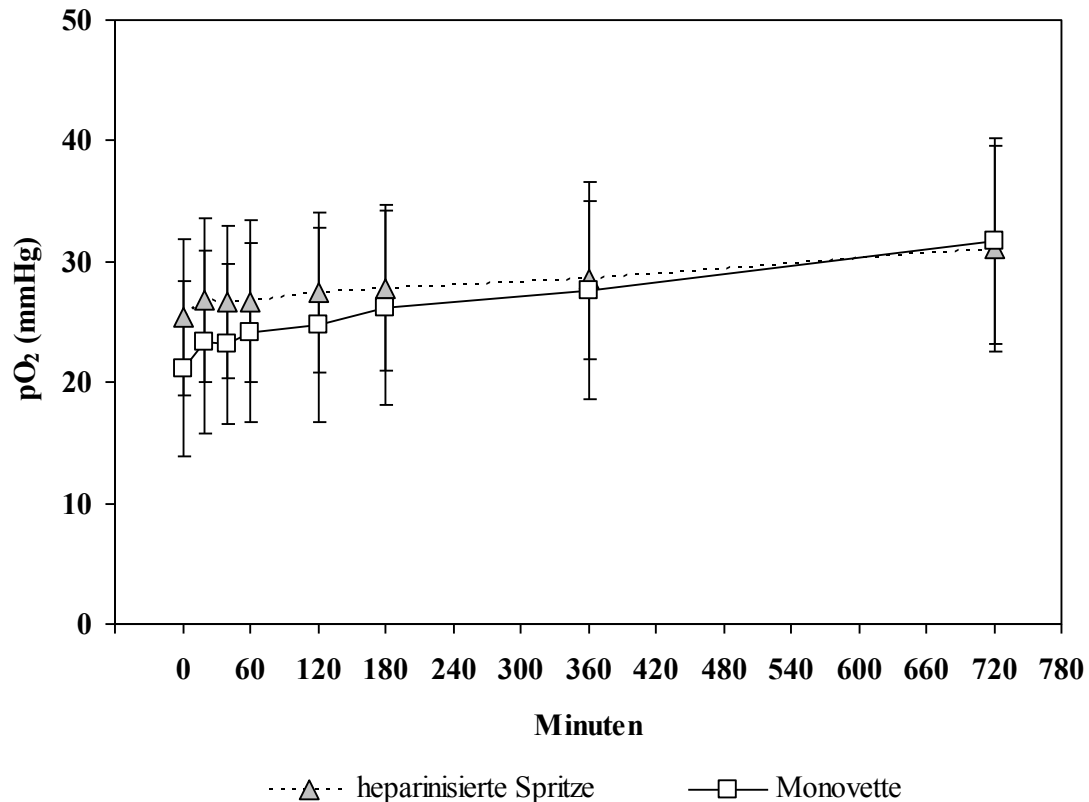


Abb. 22: Verlauf des pO₂-Wertes in Abhängigkeit vom Lagerungsgefäß der Blutproben. Heparinisierte Spritze n = 28; Monovette n = 30

4.5.2 Berechnete Parameter

4.5.2.1 Base Excess

Es bestand eine sehr gute Korrelation des BE der aus Monovetten oder heparinisierten Spritzen gemessenen 240 Analysen (Abb. 23; $r = 0.971$; $p < 0.0001$). Die Streuung der Werte war mässig ausgeprägt und gleichmässig über den gesamten Analysebereich verteilt. Der Regressionsgleichung kann entnommen werden, dass die aus den heparinisierten Spritzen ermittelten Werte um knapp 1 mmol/L tiefer lagen als diejenigen aus den Monovetten. Da der BE nur ganzzahlig berechnet wird, fallen von den insgesamt 240 Wertepaaren 137 zusammen, es sind somit in Abb. 23 nur 103 Punkte dargestellt.

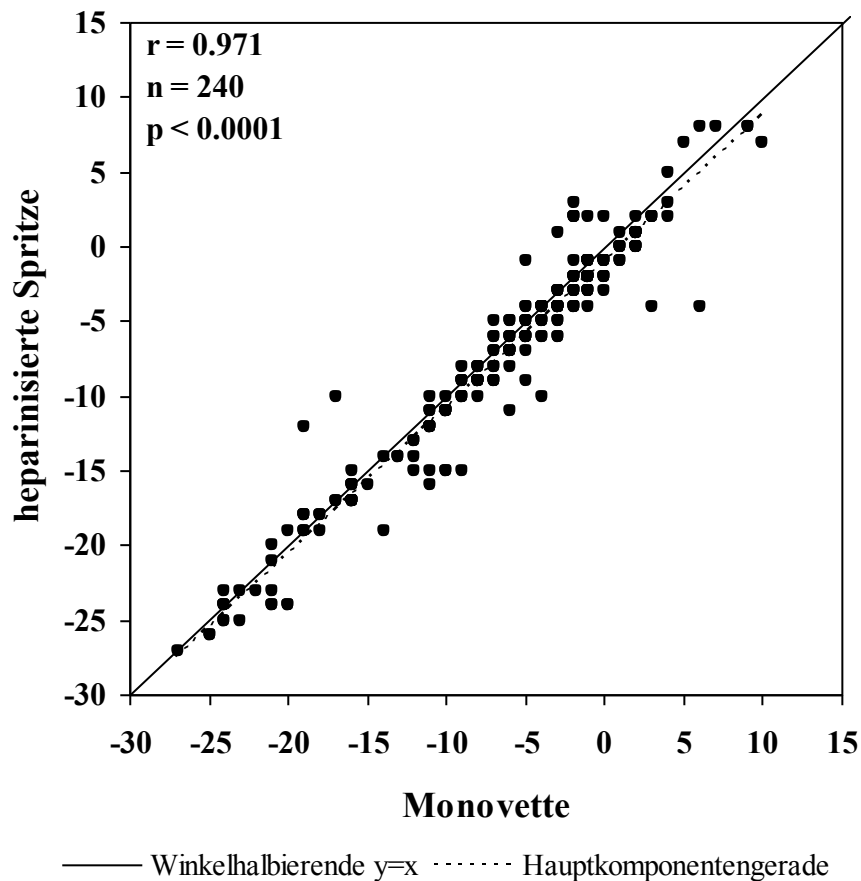


Abb. 23: Korrelationsdiagramm des aus Monovetten und heparinisierten Spritzen gemessenen Base Excess (mmol/L).
Regressionsgleichung: $y = -0.94 + 0.98 x$

Im zeitlichen Verlauf über die Lagerungsdauer von 720 Minuten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Ergebnisse der beiden Analysegeräte.

Die Varianzanalyse bezüglich des Einflusses des initialen pH-Wertes der Probanden auf den Verlauf des Base Excess über die Zeit erbrachte ebenfalls keine signifikanten Differenzen. Vielmehr fiel ein nahezu paralleler Verlauf der beiden Kurven auf unterschiedlichem Niveau auf.

Die Lagerungstemperatur übte einen signifikanten Einfluss auf den zeitlichen Verlauf des Base Excess aus (Abb. 24; $p < 0.0001$). Charakteristisch für den Verlauf der Kurven war das Auseinanderdriften der zuvor fast deckungsgleichen Verläufe nach 120 Minuten. Jedoch bewegten sich die Differenzen zwischen beiden Kurven bis zum Zeitpunkt 360 Minuten nach der Entnahme noch in Bereichen unter 1 mmol/L. Erst nach 12 Stunden war der Unterschied mit 3.17 mmol/L zwischen dem Mittelwert der Gruppe „4°C“ mit -6.83 ± 8.57 mmol/L und dem Mittelwert der Gruppe „18°C“ mit -10 ± 7.88 mmol/L deutlicher.

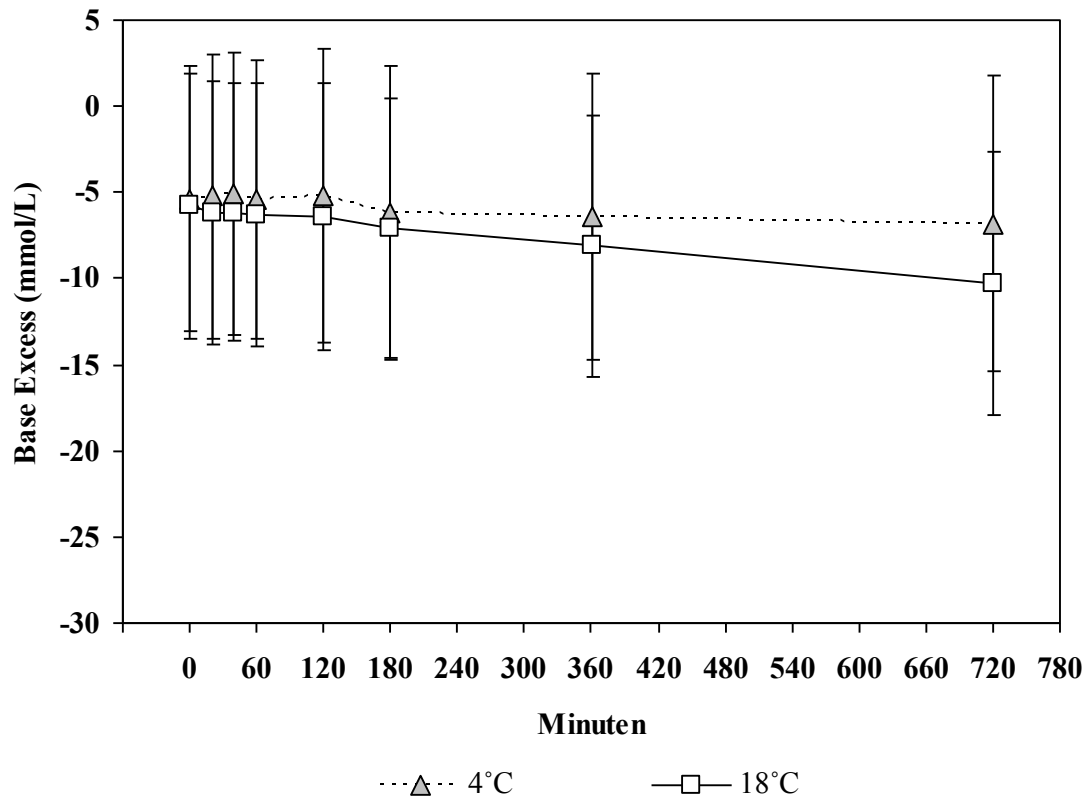


Abb. 24: Verlauf des Base Excess in Abhängigkeit von der Lagerungstemperatur der Blutproben. 4°C n = 29; 18°C n = 30

Bei der Beurteilung der Beziehung zwischen dem Entnahmesystem und dem zeitlichen Verlauf des Base Excess konnten keine statistisch signifikanten Wechselwirkungen errechnet werden.

4.5.2.2 Hydrogenkarbonat

Aus gesamthaft 239 venösen Blutproben, welche direkt nach der Entnahme analysiert wurden, korrelierten die resultierenden HCO_3^- -Konzentrationen aus Monovetten und heparinisierten Spritzen sehr gut miteinander (Abb. 25; $r = 0.974$; $p < 0.0001$). Die Korrelation wies eine moderate Streuung der Werte auf. Tendenziell wurden aus Blutproben, welche in Monovetten gezogen wurden, geringfügig höhere HCO_3^- -Werte gemessen. Die Differenzen bewegten sich allerdings in Bereichen von unter 1 mmol/L.

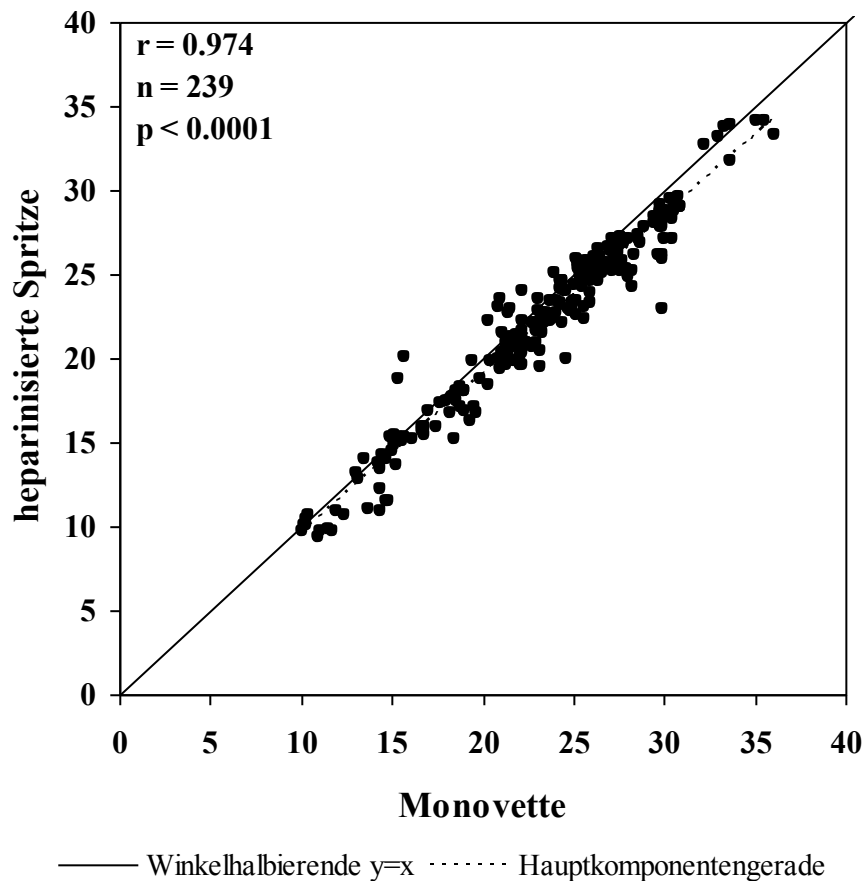


Abb. 25: Korrelationsdiagramm der aus Monovetten und heparinisierten Spritzen gemessenen HCO_3^- -Werte (mmol/L).
Regressionsgleichung: $y = 0.24 + 0.95 x$

In der Varianzanalyse des Einflusses des Analysegerätes auf den HCO_3^- -Konzentrationsverlauf waren signifikante Unterschiede feststellbar ($p < 0.05$). Die Kurven der beiden Gruppen verliefen tendenziell parallel, wobei die vom Rapidlab 248 gemessenen Werte über die gesamte Lagerungsdauer in Bereichen von 2 mmol/L höher lagen als die vom i-STAT gemessenen Konzentrationen. Direkt nach der Entnahme war diese Differenz mit durchschnittlich 25.19 ± 5.68 mmol/L bei den mit dem Rapidlab 248 gemessenen Proben und bei denen mit dem i-STAT gemessenen mit 23.43 ± 5.52 mmol/L etwas ausgeprägter als am Ende des Messzeitraums mit 22.99 ± 5.79 mmol/L bzw. 21.99 ± 5.65 mmol/L.

Die Varianzanalyse des HCO_3^- -Konzentrationsverlaufs in Abhängigkeit des Blut-pH über oder unter 7.2 direkt post natum lieferte keine statistisch signifikanten Veränderungen.

Über den gesamten Lagerungszeitraum veränderte sich die HCO_3^- -Konzentration signifikant in Abhängigkeit von der Lagerungstemperatur (Abb. 26; $p < 0.01$). Nach

einem gemeinsamen Startpunkt nach der Entnahme mit einem Mittelwert von 23.79 ± 5.64 mmol/L bei den bei 4°C gelagerten Proben und von 23.84 ± 5.55 mmol/L bei den bei 18°C gelagerten Proben, verliefen die Kurven bis zum Zeitpunkt 60 Minuten annähernd deckungsgleich. Ab diesem Zeitpunkt divergierten sie bis zum Mittelwert von 23.62 ± 5.68 mmol/L für die eisgekühlten Proben und bis zu einem Mittelwert von 21.78 ± 5.72 mmol/L für die bei Raumtemperatur gelagerten Proben nach 12 Stunden.

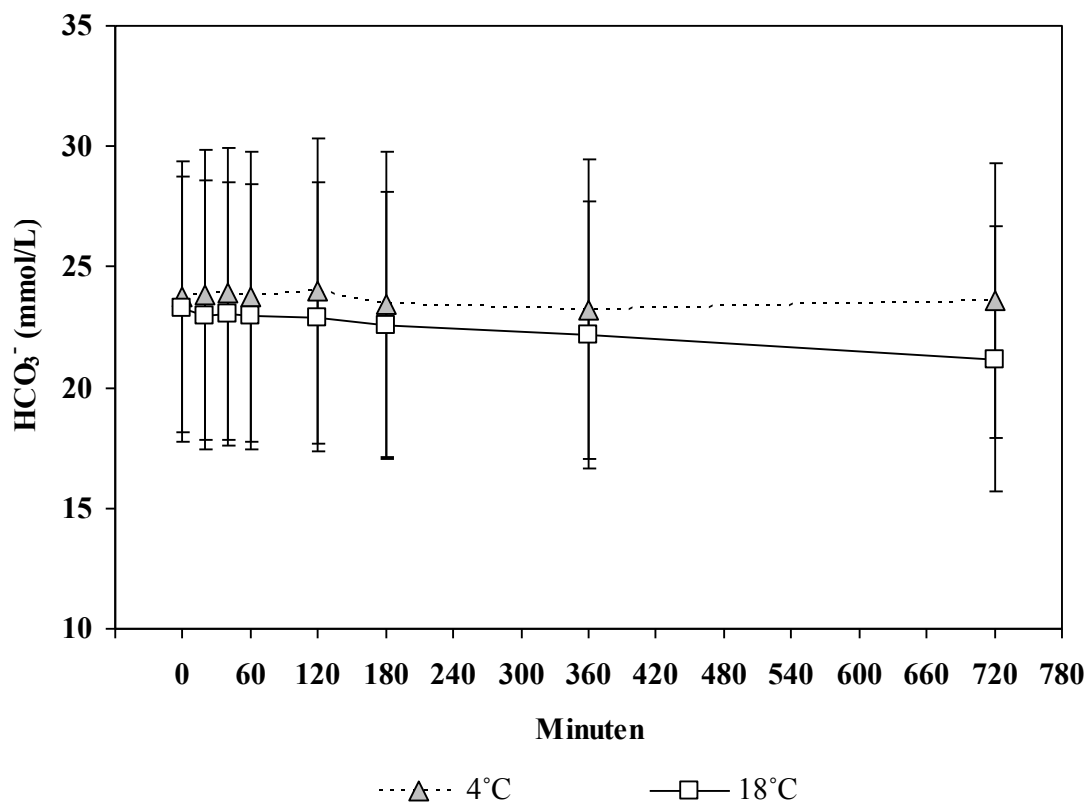


Abb. 26: Verlauf der HCO_3^- -Konzentrationen in Abhängigkeit von der Lagerungstemperatur der Blutproben. 4°C n = 29; 18°C n = 30

Das Probengefäß hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Veränderungen im HCO_3^- -Konzentrationsverlauf über die Zeit, was sich in den nahezu parallel verlaufenden Konzentrationskurven der beiden Gruppen widerspiegelte.

4.5.2.3 Sauerstoffsättigung

Die aus einem Probenkollektiv von insgesamt 238 venösen Blutproben erstellte Korrelation zwischen den aus den Monovetten beziehungsweise aus den heparinisierten Spritzen analysierten Werten der Sauerstoffsättigung war als mässig einzustufen (Abb. 27; $r = 0.521$; $p < 0.0001$). Bei niedrigeren Werten wurden aus heparinisierten Spritzen höhere Sauerstoffsättigungen und bei höheren Werten tiefere Sättigungen als aus Monovetten gemessen.

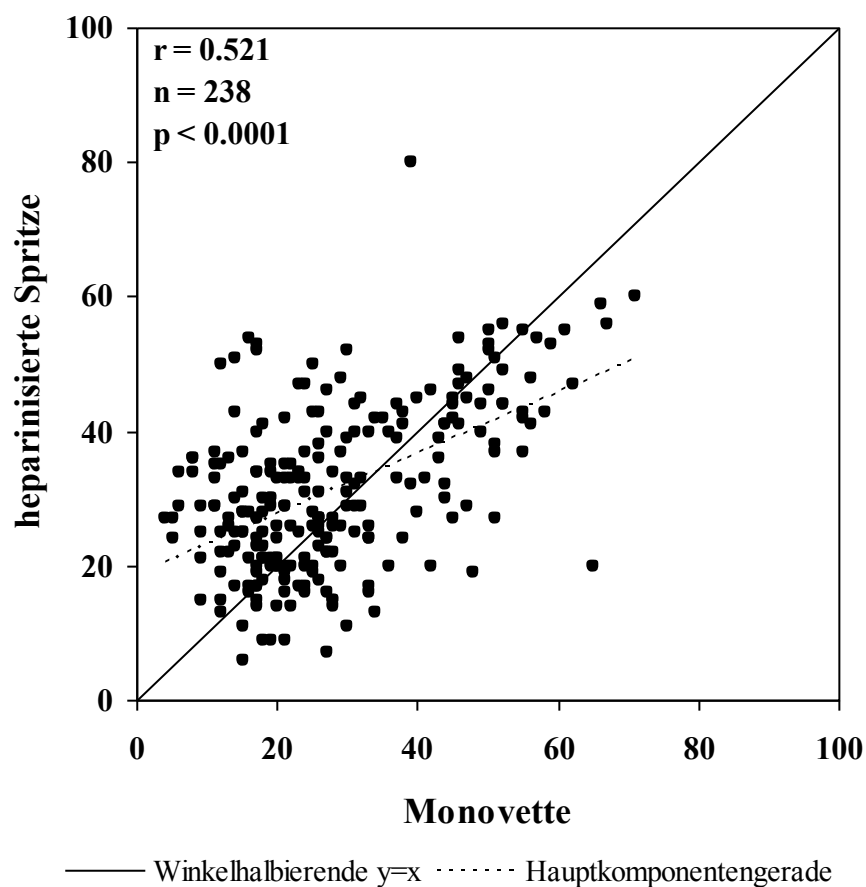


Abb. 27: Korrelationsdiagramm der aus Monovetten und heparinisierten Spritzen gemessenen sO₂-Werte (%).

Regressionsgleichung: $y = 18.85 + 0.45 x$

Die Wahl des Analysegerätes übte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Sauerstoffsättigung aus.

Die Unterschiede zwischen den Verlaufskurven der Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit von Ausgangs-pH-Wert der Probanden waren ebenso nicht signifikant.

Auch bestand keine Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung in Bezug auf die Lagerungstemperatur und das Lagerungsgefäss.

4.5.2.4 Gesamthafter CO₂-Gehalt

Für die Korrelation der beiden Lagerungssysteme bezüglich des TCO₂ wurden 239 venöse Blutproben direkt nach der Entnahme durch den i-STAT-Analysator analysiert (Abb. 28). Es wurde eine sehr gute Korrelation ($r = 0.968$; $p < 0.0001$) erreicht. Die Werte, welche aus heparinisierten Spritzen ermittelt wurden, lagen systematisch tiefer als diejenigen aus Monovetten, wobei mit steigenden Werten die Differenz grösser wurde. Da der TCO₂ nur ganzzahlig berechnet wird, fallen von den insgesamt 239 gemessenen Wertepaaren, 152 Wertepaare zusammen. In Abb. 28 werden somit nur 87 Punkte dargestellt.

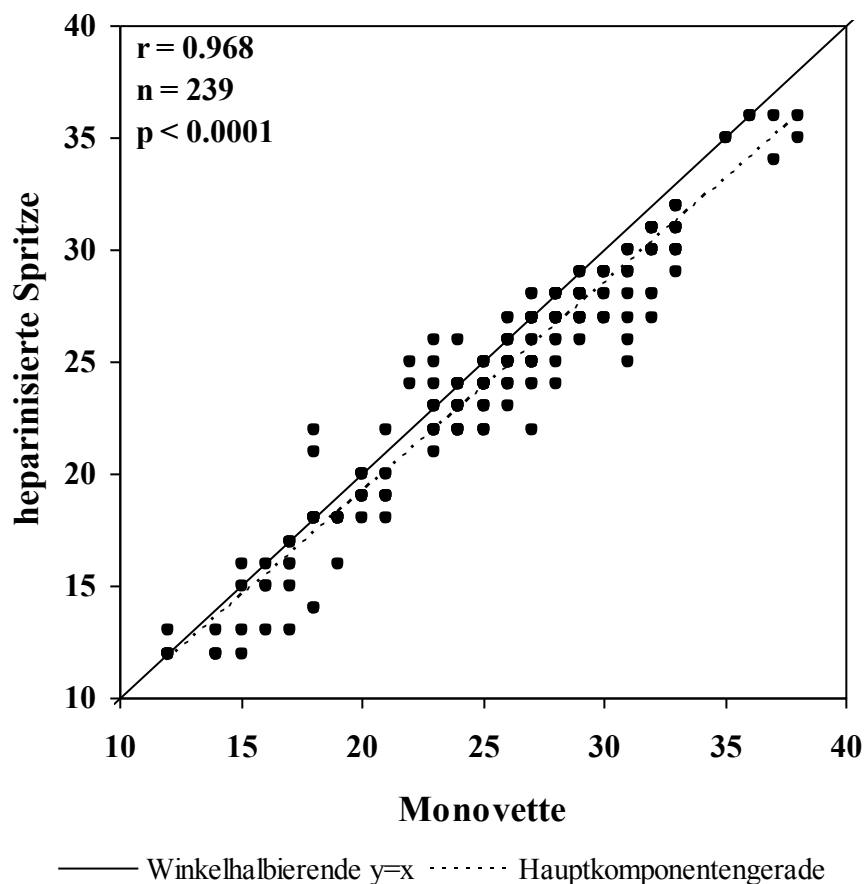


Abb. 28: Korrelationsdiagramm der aus Monovetten und heparinisierten Spritzen gemessenen TCO₂-Werte (mmol/L).
Regressionsgleichung: $y = 0.64 + 0.93 x$

4.5.3 L-Laktat

Eine sehr gute Korrelation resultierte aus dem Vergleich der L-Laktat-Werte aus insgesamt 230 Proben, welche in heparinisierten Spritzen beziehungsweise Monovetten gelagert wurden (Abb. 29; $r = 0.988$; $p < 0.0001$).

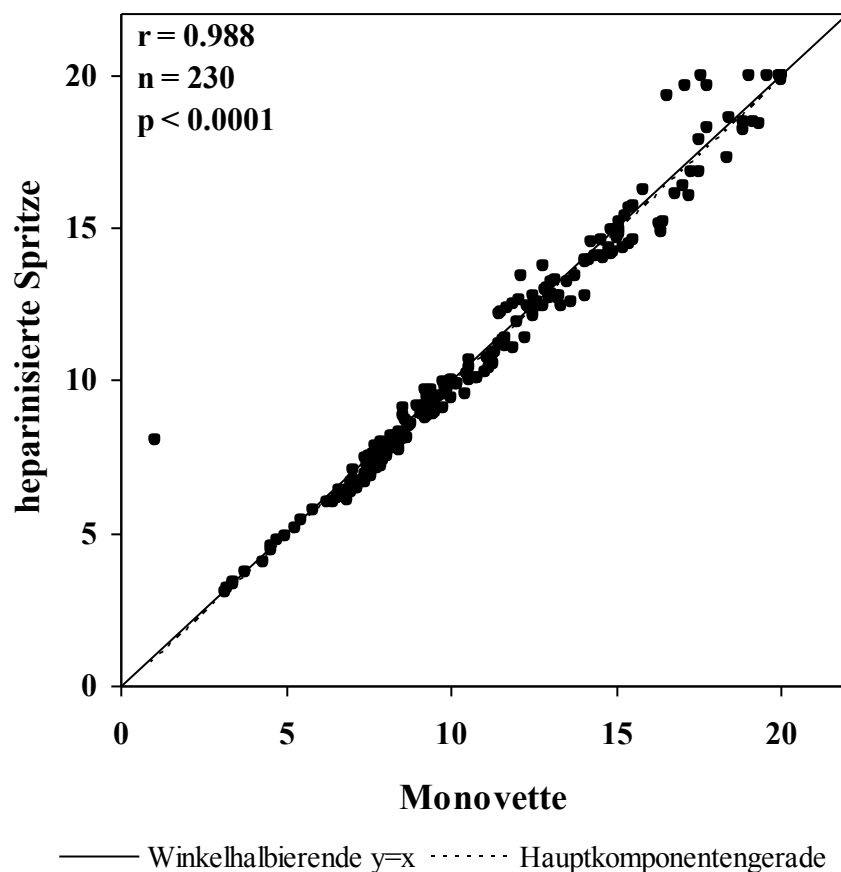


Abb. 29: Korrelationsdiagramm der aus Monovetten und heparinisierten Spritzen gemessenen L-Laktat-Konzentration (mmol/L). Regressionsgleichung: $y = -0.15 + 1 x$

Die Wechselwirkungen zwischen dem initialen Blut-pH der Kälber und dem Verlauf der L-Laktat-Konzentrationen über den Faktor Zeit waren statistisch signifikant (Abb. 30; $p < 0.0001$). Der annähernd konstante Verlauf der Werte der Probanden mit einem initialen $\text{pH} < 7.2$ begann bei einem Mittelwert von 16.46 ± 3.45 mmol/L und endete nach 720 Minuten Lagerung bei einem Mittelwert von 17.22 ± 2.39 mmol/L. Ein deutlicherer Anstieg der L-Laktat-Werte über die Lagerungsdauer hinweg war hingegen bei den Blutproben der Probanden mit einem initialen $\text{pH} \geq 7.2$ mit einem mittleren Ausgangswert von 8.65 ± 2.84 mmol/L und einem Mittelwert von 11.19 ± 3.24 mmol/L nach 720 Minuten Lagerungsdauer zu verzeichnen.

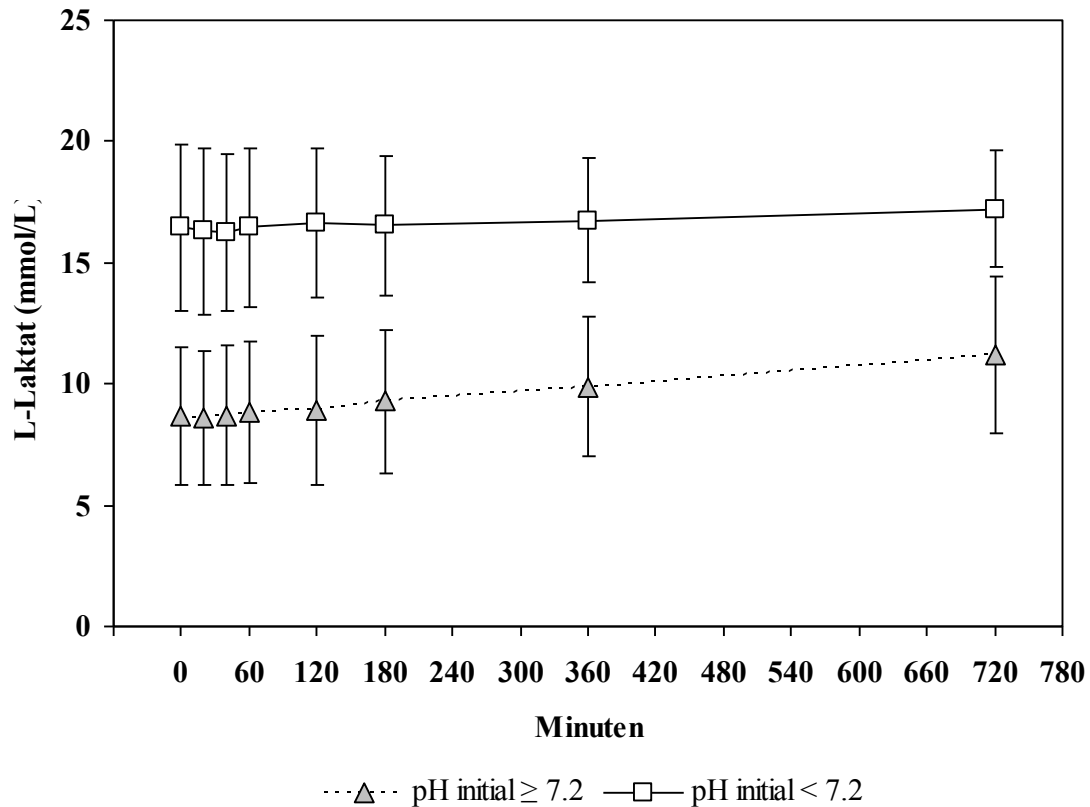


Abb. 30: Verlauf der L-Laktat-Konzentration in Abhängigkeit vom venösen Blut-pH direkt post natum. pH initial ≥ 7.2 n = 58; pH initial < 7.2 n = 24

Die L-Laktat-Konzentrationen wurden während der Lagerung durch die Lagerungstemperatur beeinflusst (Abb. 31; $p < 0.0001$). Innerhalb der ersten 120 Minuten war eine deutliche Parallelität der Werteverläufe festzustellen, der von einem signifikanten Anstieg der L-Laktat-Konzentration bei den bei Raumtemperatur gelagerten Proben gefolgt wurde. Die L-Laktat-Konzentrationen stiegen dabei von einem Anfangswert von 10.97 ± 4.66 mmol/L bis zu einem maximalen Mittelwert von 13.96 ± 3.63 mmol/L zum Zeitpunkt 720 Minuten. Die Kurve der L-Laktat-Konzentration der eisgekühlten Proben verlief annähernd konstant auf dem Niveau des Anfangswertes von 11 mmol/L.

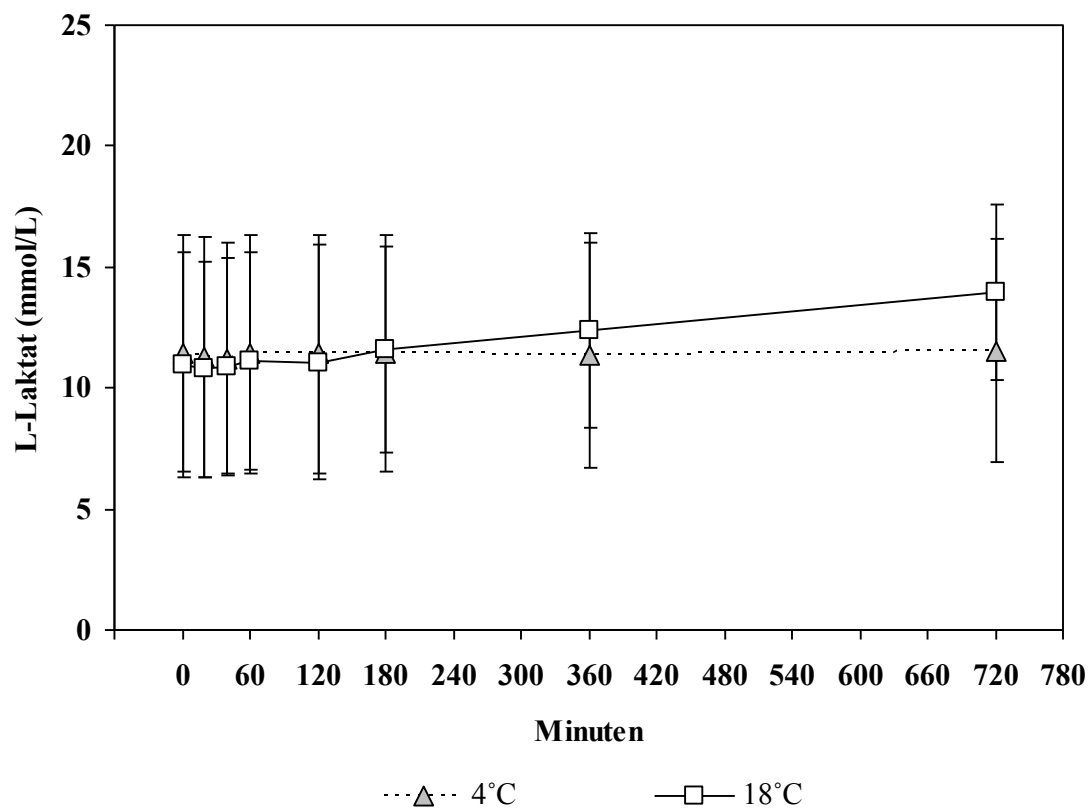


Abb. 31: Verlauf der L-Laktat-Konzentration in Abhängigkeit von der Lagerungstemperatur der Blutproben. 4°C n = 28; 18°C n = 28

Keine signifikanten Unterschiede durch das verwendete Entnahmegefäß waren im Verlauf der L-Laktat-Konzentrationen über die Lagerungsdauer zu erkennen.

4.6 Postnatale Verläufe der Blutgasparameter

Sämtlichen Verlaufsuntersuchungen sind die Messergebnisse der i-STAT-Analyse zugrunde gelegt. Eine Ausnahme sind die Verläufe der L-Laktat-Konzentration. Hierbei wurden die mittels Photometrie erfassten Daten verwendet, da der i-STAT-Analysator Werte über 20 mmol/L nicht weiter differenziert (siehe Kapitel 4.2.3).

Die Angaben über die Dauer des Messzeitraumes beziehen sich auf die in Kapitel 3.2.5.4 dargelegten Versuchsprotokolle. Es wurden jeweils die Daten aus der Verlaufsuntersuchung über 60 Minuten post natum und aus der über 72 Stunden post natum in separaten Varianzanalysen verwendet.

4.6.1 Gemessene Parameter

4.6.1.1 pH

Bei der Analyse der pH-Verläufe in den ersten 60 Minuten post natum trat ein signifikanter Unterschied zwischen den Probanden mit initial venösem Blut-pH < 7.2 respektive ≥ 7.2 zutage (Abb. 32; $p < 0.0001$). In Übereinstimmung mit der Gruppenzugehörigkeit der Probanden lagen die Werte unmittelbar post natum in der Gruppe mit einem initialen pH ≥ 7.2 im Mittel bei 7.22 ± 0.06 und diejenigen der Gruppe mit einem pH initial < 7.2 im Mittel bei 6.97 ± 0.12 . Nach der Behandlung mit Natriumbikarbonat 10 Minuten post natum glichen sich die Werte stark an, um im Weiteren annähernd parallel zu verlaufen. Analoges galt für die Verlaufsuntersuchung über 72 Stunden ($p < 0.0001$).

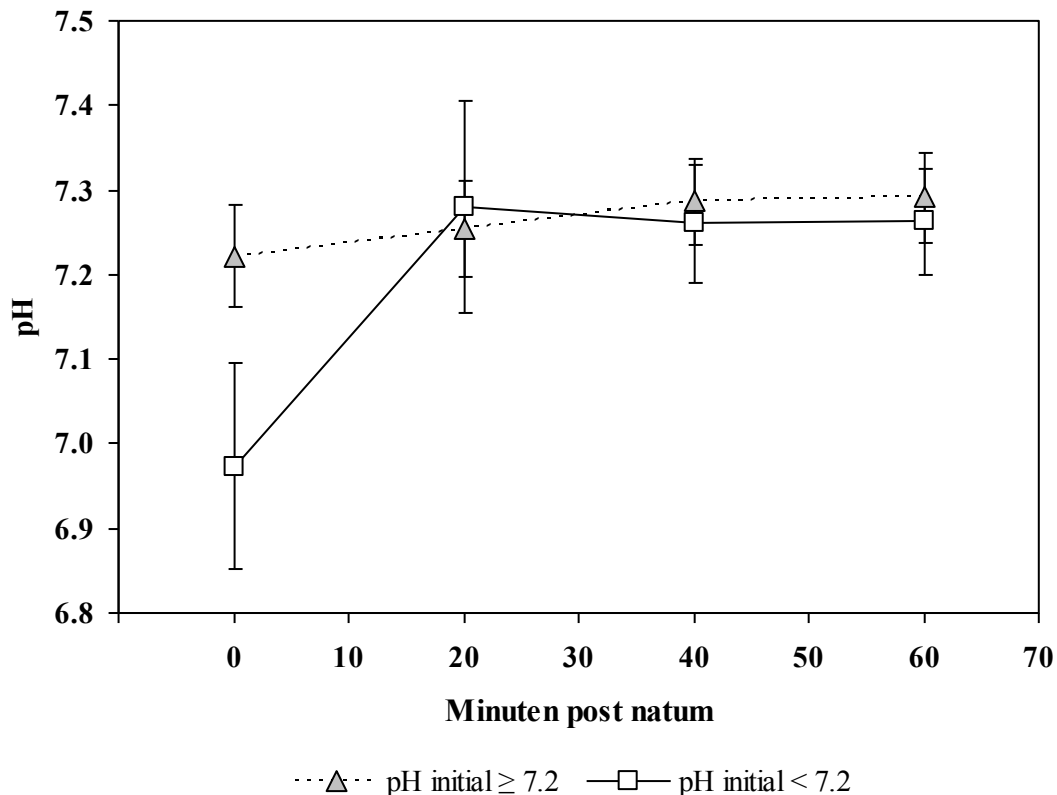


Abb. 32: Verlauf des pH-Wertes in Abhängigkeit vom venösen Blut-pH direkt post natum. pH initial ≥ 7.2 n = 18; pH initial < 7.2 n = 10
Die Kälber mit einem intitalen pH < 7.2 wurden innerhalb der ersten 15 Lebensminuten mit Natriumbikarbonat behandelt.

Die Varianzanalyse des pH-Verlaufes in Abhängigkeit von der klinischen Beurteilung der Probanden nach dem modifizierten APGAR-Schema (MÜLLING, 1977) ergab in den ersten 60 Minuten post natum wiederum einen signifikanten Unterschied der Werte direkt post natum (Abb. 33; $p < 0.0001$). Die pH-Mittelwerte der als lebensgefährdet eingestuften Kälber (Gruppe „APGAR 0-3“ pH: 6.99 ± 0.12) und der als vitaldepressiv beurteilten Kälber (Gruppe „APAGAR 4-6“ pH: 7.02 ± 0.18) lagen deutlich tiefer als die der als lebensfrisch klassifizierten Neonaten mit einem pH-Mittelwert von 7.22 ± 0.07 . Die Angleichung der Werte erfolgte im Zuge der Behandlung der Kälber mit initialen pH-Werten unter 7.2 auf ein pH-Niveau über 7.2 innerhalb der ersten 20 Minuten, wobei ein leichtes „Überschiessen“ der pH-Werte bei den als lebensgefährdet eingestuften Probanden 20 Minuten post natum zu verzeichnen war. Im weiteren Verlauf post natum waren keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Kurven festzustellen.

Im Messzeitraum über 72 Stunden zeigte sich ein ähnliches, ebenfalls signifikantes Bild, wobei jedoch die Gruppen „APGAR 0-3“ und „APGAR 4-6“ jeweils nur ein Kalb beinhalteten ($p < 0.0001$).

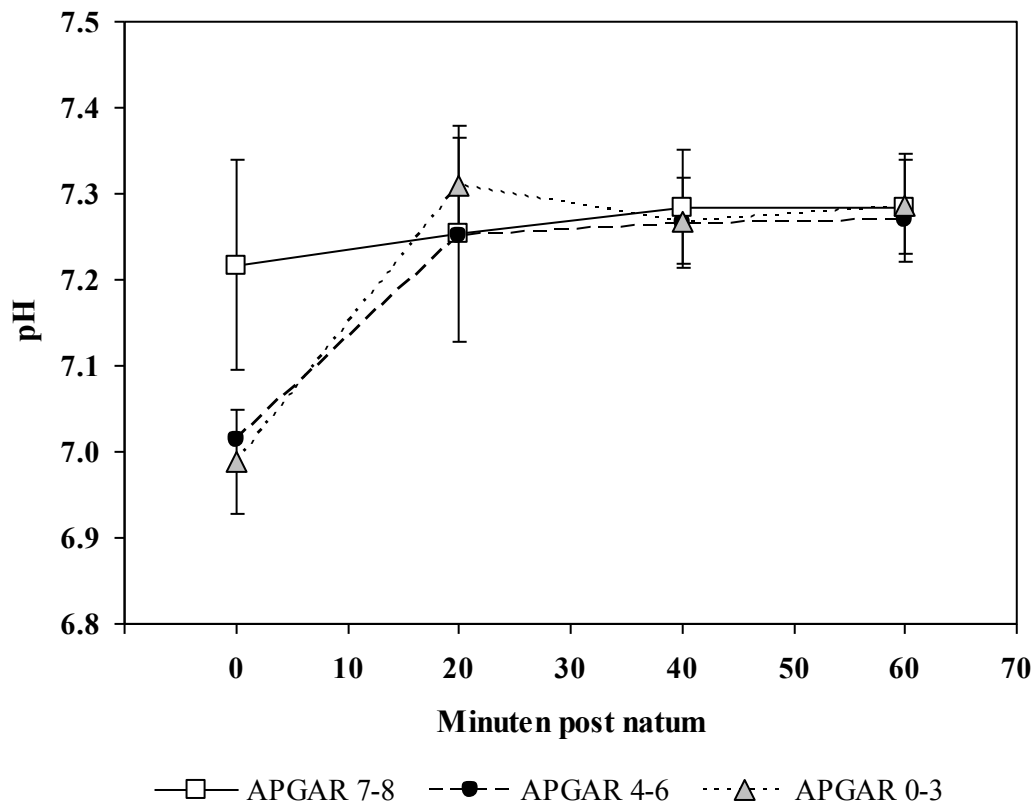


Abb. 33: Verlauf des pH in Abhängigkeit von der klinischen Beurteilung post natum nach dem modifizierten APGAR-Score (MÜLLING, 1977). APGAR 7-8 $n = 17$; APGAR 4-6 $n = 6$; APGAR 0-3 $n = 5$
Die Kälber mit einem initialen pH < 7.2 wurden innerhalb der ersten 15 Lebensminuten mit Natriumbikarbonat behandelt.

Der Einfluss der Dauer der Geburt, definiert als der Zeitraum zwischen dem Springen der Allantoisblase und der Extraktion des Fetus, auf den pH-Wert post natum war in beiden Untersuchungszeiträumen signifikant (Abb. 34; beide $p < 0.0001$). Sowohl Geburtsverläufe, bei denen die Extraktion unmittelbar auf den Blasensprung erfolgt war, als auch Geburten, bei denen maximal sechs Stunden zwischen Blasensprung und Extraktion gelegen hatten, resultierten in einem pH-Wert über 7.2 direkt post natum (Mittelwert Gruppe „0 Stunden“ pH: 7.30 ± 0.41 , Mittelwert Gruppe „0-6 Stunden“ pH: 7.27 ± 0.09). Kälber aus Geburten, bei denen der Blasensprung der Extraktion mehr als sechs Stunden vorausgegangen war, wiesen im Mittel einen pH-Wert von 6.90 ± 0.01

direkt nach der Entwicklung auf. Der Ausgleich der Werte erfolgte innerhalb der ersten 20 Minuten post natum nach der Behandlung der azidotischen Probanden mit Natriumbikarbonat. Eine vollständige Konvergenz der pH-Werte war zum Zeitpunkt 60 Minuten post natum erreicht. Ab diesem Zeitpunkt liefen die Kurven in den folgenden 72 Stunden annähernd parallel. Die Veränderungen in der Untersuchung über 60 Minuten waren entsprechend ($p < 0.001$).

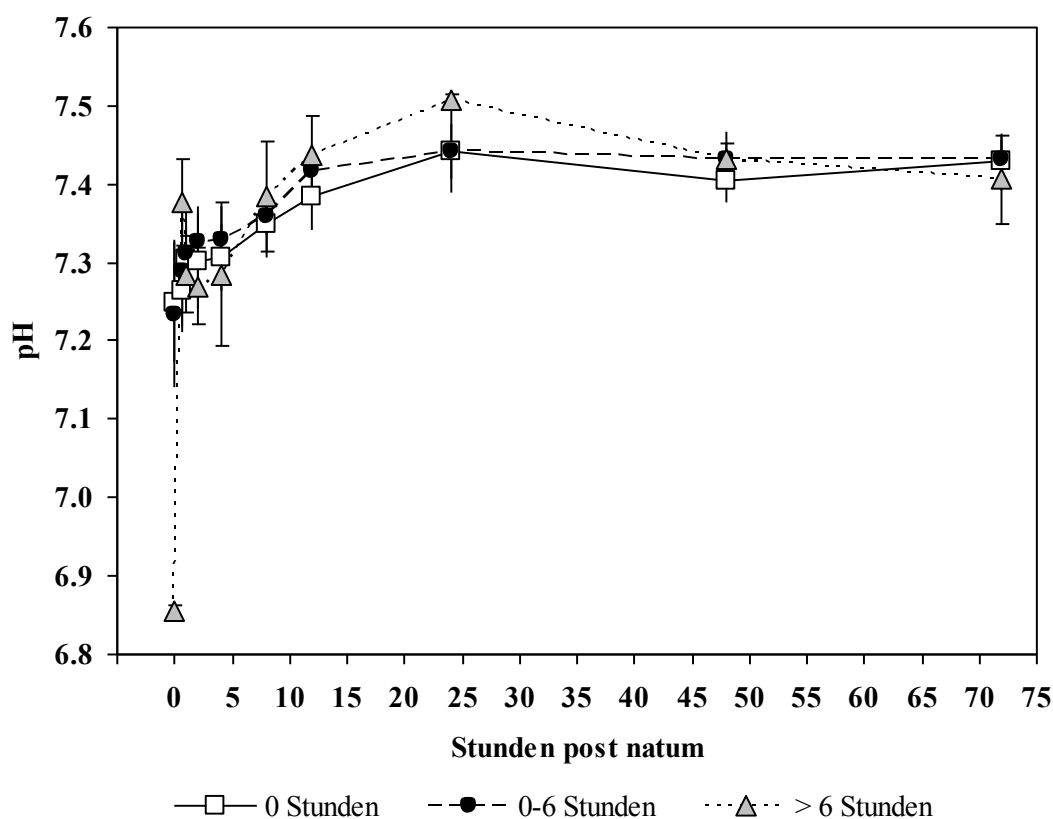


Abb. 34: Verlauf des pH-Wertes in Abhängigkeit von der Geburtsdauer (Stunden zwischen Springen der Allatoisblase und Entwicklung des Fetus).

0 Stunden $n = 5$; 0-6 Stunden $n = 7$; > 6 Stunden $n = 3$

Die Kälber mit einem initialen $pH < 7.2$ wurden innerhalb der ersten 15 Lebensminuten mit Natriumbikarbonat behandelt.

Abbildung 35 zeigt die Abhängigkeit des pH-Verlaufes post natum vom Geburtsverlauf. Es resultierte eine statistisch signifikante Differenz zwischen den pH-Verläufen über 72 Stunden post natum von den Kälbern mit komplikationsbehafteten zu denen aus komplikationslosen Geburten ($p < 0.0001$). Besonders auffallend waren wiederum die stark divergenten Ausgangs-pH-Werte. Während der pH-Mittelwert unmittelbar post natum bei den Probanden aus komplikationslosen Geburten bei 7.24 ± 0.07 lag, war derjenige der Neonaten aus komplikationsbehafteten Geburten bei 7.01 ± 0.20

angesiedelt. Die weiteren Verläufe nach der Behandlung der azidotischen Probanden waren annähernd konvergent bis zum Zeitpunkt 120 Minuten post natum. Danach zeigte sich abermals die schon bei der Geburtsdauer angedeutete Tendenz der höher steigenden pH-Werte mit einem Maximum 24 Stunden post natum in der Gruppe der initial azidotischen Probanden (Mittelwert 7.49 ± 0.02 zum Zeitpunkt 24 Stunden post natum). Der Mittelwert beider Gruppen lag zum Zeitpunkt 72 Stunden post natum wieder annähernd gleichauf (Mittelwert Gruppe „obB“ pH: 7.42 ± 0.03 , Mittelwert Gruppe „Komplikation“ pH: 7.43 ± 0.04). Keine signifikant unterschiedlichen Verläufe liessen sich in der Analyse der pH-Wert-Veränderungen über 60 Minuten bestimmen.

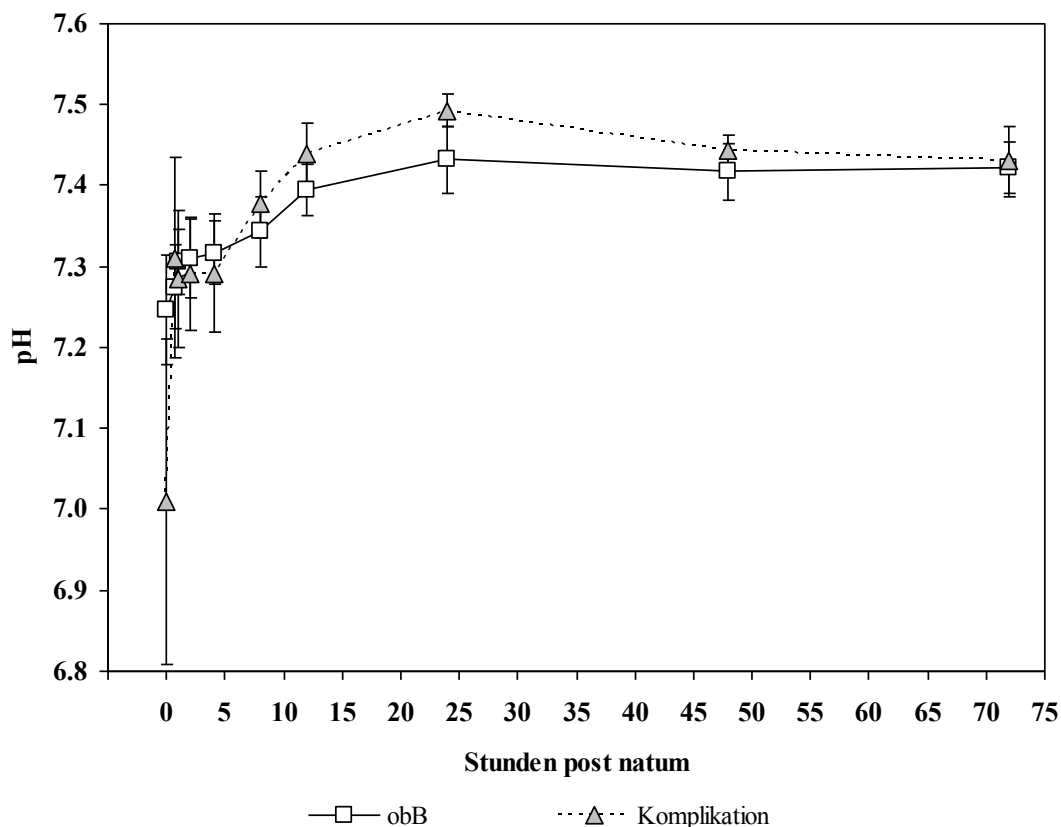


Abb. 35: Verlauf des pH-Wertes in Abhängigkeit vom Geburtsverlauf.

obB n = 11; Komplikation n = 4

Die Kälber mit einem initialen pH < 7.2 wurden innerhalb der ersten 15 Lebensminuten mit Natriumbikarbonat behandelt.

Bezüglich des Einflusses der Art der Entwicklung – *per vias naturales* oder durch *Sectio caesarea* – auf den Verlauf des pH bestand ein signifikanter Unterschied über 72 Stunden ($p < 0.0001$). Die Kälber aus Kaiserschnittgeburten wiesen mit einem Mittelwert von 7.03 ± 0.19 deutlich niedrigere Ausgangswerte unmittelbar post natum auf als die *per vias naturales* entwickelten Kälber mit 7.26 ± 0.06 . Ab dem Zeitpunkt

240 Minuten post natum verliefen die Kurven beider Gruppen parallel. Als nicht signifikant erwies sich die Varianzanalyse zur gleichen Fragestellung in der Verlaufsuntersuchung über 60 Minuten.

Die pH-Verlaufskurven zeigten keine signifikanten Veränderungen in Abhängigkeit von Geschlecht und Gewicht der Kälber sowie Anzahl der Kalbungen des Muttertieres.

4.6.1.2 Kohlendioxidpartialdruck

In der Verlaufsuntersuchung des $p\text{CO}_2$ über 72 Stunden zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den asphyktischen und nicht-asphyktischen Neonaten (Abb. 36; $p < 0.05$). Dieser Unterschied manifestierte sich in einem höheren Ausgangswert der asphyktischen Gruppe unmittelbar nach der Geburt mit 73.93 ± 17.36 mmHg. Die Kurve des $p\text{CO}_2$ der Gruppe mit den physiologischen pH-Werten post natum zeigte nur geringe Veränderungen mit einem initialen Mittelwert von 61.85 ± 9.07 mmHg direkt post natum. Aufgrund eines deutlichen Abfalls des $p\text{CO}_2$ der asphyktischen Kälber waren die Partialdrücke beider Gruppen bereits nach 40 Minuten mit 57.62 ± 2.48 mmHg ($\text{pH} < 7.2$) und 55.03 ± 4.74 mmHg ($\text{pH} \geq 7.2$) fast gleich. Zur selben Fragestellung waren in der Verlaufsuntersuchung über 60 Minuten keine statistisch signifikanten Differenzen, jedoch ein ähnlicher Verlauf, darstellbar.

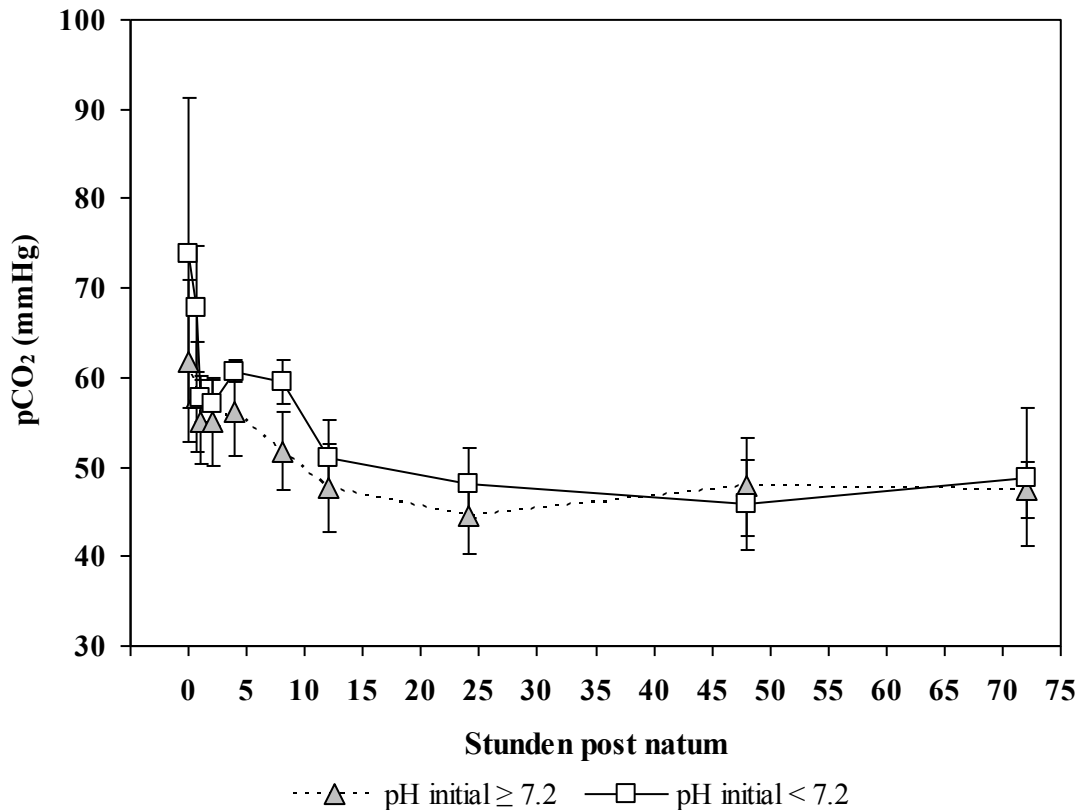


Abb. 36: Verlauf des pCO₂ in Abhängigkeit vom venösen Blut-pH direkt post natum.
 pH initial ≥ 7.2 n = 11; pH initial < 7.2 n = 4
 Die Kälber mit einem initialen pH < 7.2 wurden innerhalb der ersten 15 Lebensminuten mit Natriumbikarbonat behandelt.

Der Unterschied der pCO₂-Verläufe in Abhängigkeit von der klinischen Beurteilung des Neonaten nach dem modifizierten APGAR-Score (MÜLLING, 1977) in der 60 Minuten dauernden Untersuchung erreichte knapp die Signifikanzgrenze (Abb. 37; $p < 0.05$). Bei primär fast gleichem Ausgangswert der Gruppe „APGAR 0-3“ (75.46 ± 9.61 mmHg) und „APGAR 4-6“ (75.52 ± 17.34 mmHg) direkt post natum sanken die pCO₂-Werte der als vitaldepressiv eingestuften Neonaten innerhalb der ersten 40 Minuten konstant und gleichsinnig mit der Kurve der als lebensfrisch klassifizierten Kälber auf einen Mittelwert zum Zeitpunkt 40 Minuten post natum von 55.43 ± 4.16 mmHg (Gruppe „APGAR 4-6“) beziehungsweise 54.12 ± 5.07 mmHg (Gruppe „APGAR 7-8“). Im Gegensatz dazu zeigten die als lebensgefährdet eingestuften Probanden eine initiale Steigerung des pCO₂ von 75.46 ± 9.61 mmHg auf einen Mittelwert von 78.18 ± 19.06 mmHg zum Zeitpunkt 20 Minuten post natum. Ab diesem Zeitpunkt begann auch diese Verlaufskurve zu sinken, um 60 Minuten post natum einen Mittelwert von 65.24 ± 8.41 mmHg zu erreichen. Der pCO₂ dieser Gruppe verblieb jedoch insgesamt auf einem

wesentlich höheren Niveau als der der anderen beiden Gruppen. Die Verläufe über 72 Stunden waren hochsignifikant unterschiedlich ($p < 0.0001$), wiesen jedoch eine geringe Fallzahl mit jeweils $n=1$ in Gruppe „APGAR 0-3“ und Gruppe „APGAR 4-6“ auf.

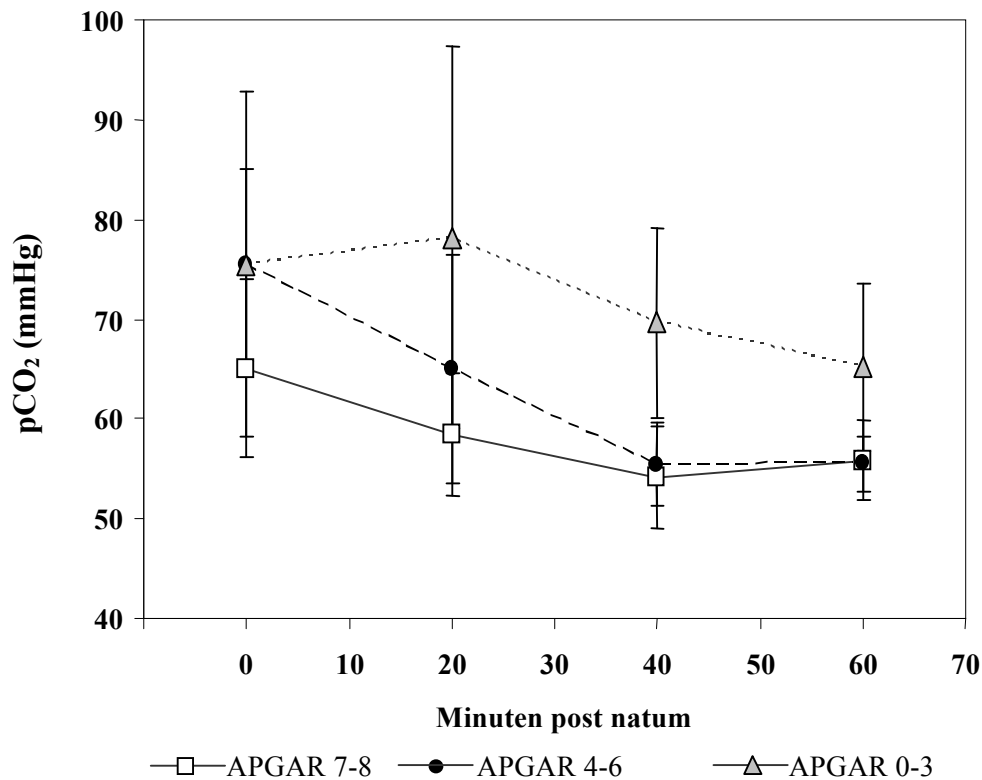


Abb. 37: Verlauf des $p\text{CO}_2$ in Abhängigkeit von der klinischen Beurteilung post natum nach dem modifizierten APGAR-Score (MÜLLING, 1977).
APGAR 7-8 $n = 17$; APGAR 4-6 $n = 6$; APGAR 0-3 $n = 5$

Obwohl in der Analyse der Abhängigkeit des $p\text{CO}_2$ -Verlaufes von der Dauer der Geburt über 72 Stunden die Signifikanzschwelle nicht erreicht wurde ($p = 0.0583$), waren doch gewisse Tendenzen auszumachen (Abb. 38). Augenfällig waren auch hier die höheren $p\text{CO}_2$ -Werte direkt post natum der Kälber aus Geburten von über sechs Stunden Dauer mit 76.05 ± 22.84 mmHg im Gegensatz zu den Mittelwerten der Gruppe „0-6 Stunden“ von 64.90 ± 12.75 mmHg beziehungsweise der Gruppe „0 Stunden“ von 62.26 ± 9.09 mmHg zum gleichen Zeitpunkt. Die Varianzanalyse der Verlaufsuntersuchung über 60 Minuten lieferte keine statistisch signifikanten Unterschiede.

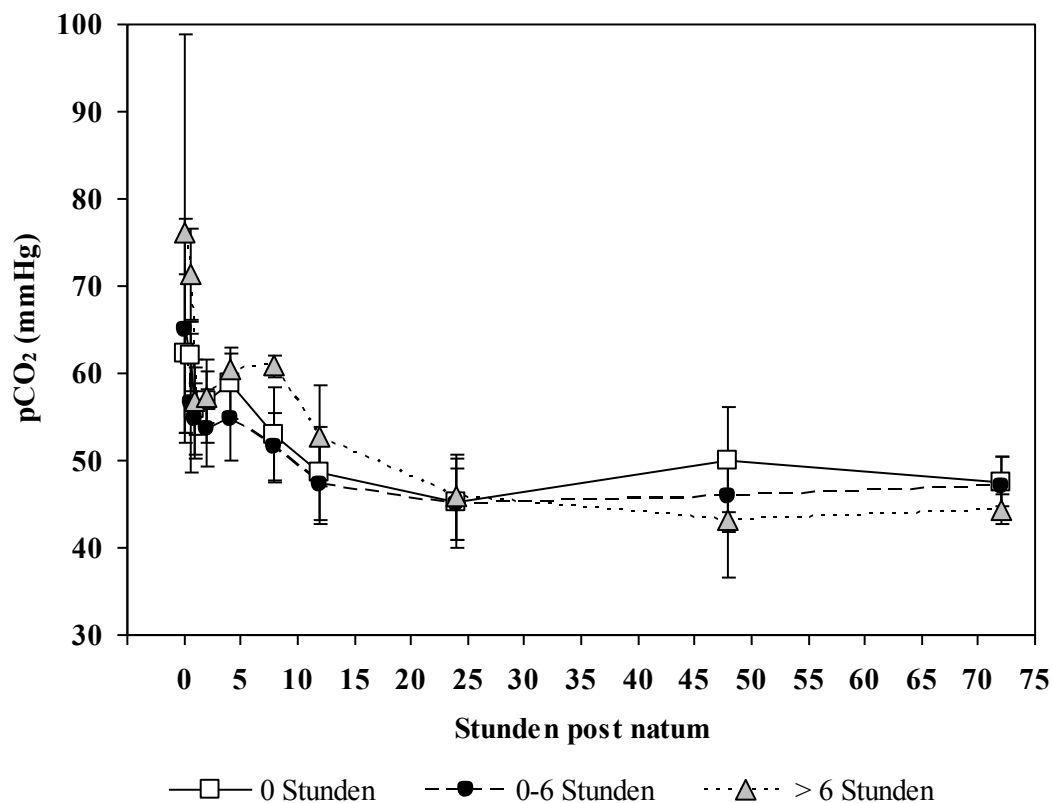


Abb. 38: Verlauf des pCO_2 in Abhängigkeit von der Geburtsdauer (Stunden zwischen Springen der Allantoisblase und Entwicklung des Fetus).
 0 Stunden $n = 5$; 0-6 Stunden $n = 7$; >6 Stunden $n = 3$; $p = 0.0583$

Der Geburtsverlauf sowie die Art der Entwicklung des Kalbes hatten keinen signifikanten Einfluss auf den pCO_2 -Verlauf über die Zeit. Des Weiteren konnten keine signifikanten Veränderungen in Abhängigkeit des Geschlechts, Gewichts des Kalbes sowie der Anzahl der Kalbungen des Muttertieres festgestellt werden.

4.6.1.3 Sauerstoffpartialdruck

Die Kälber in den Gruppen mit einem $pH \geq 7.2$ oder < 7.2 hatten unterschiedliche pO_2 -Werte unmittelbar post natum und deren Entwicklung über die Zeit innerhalb der ersten 72 Stunden unterschied sich signifikant (Abb. 39; $p < 0.01$). Azidotische Probanden zeigten mit 27.5 ± 5.5 mmHg eine höhere initiale Sauerstoffspannung im venösen Blut als die Kälber mit einem $pH \geq 7.2$ direkt post natum mit 19.3 ± 7.18 mmHg. Zwischen der 4. und 12. Stunde post natum kreuzten sich die Kurven. Nicht signifikant waren in

diesem Zusammenhang die Ergebnisse der Kälber, die über 60 Minuten beprobt wurden.

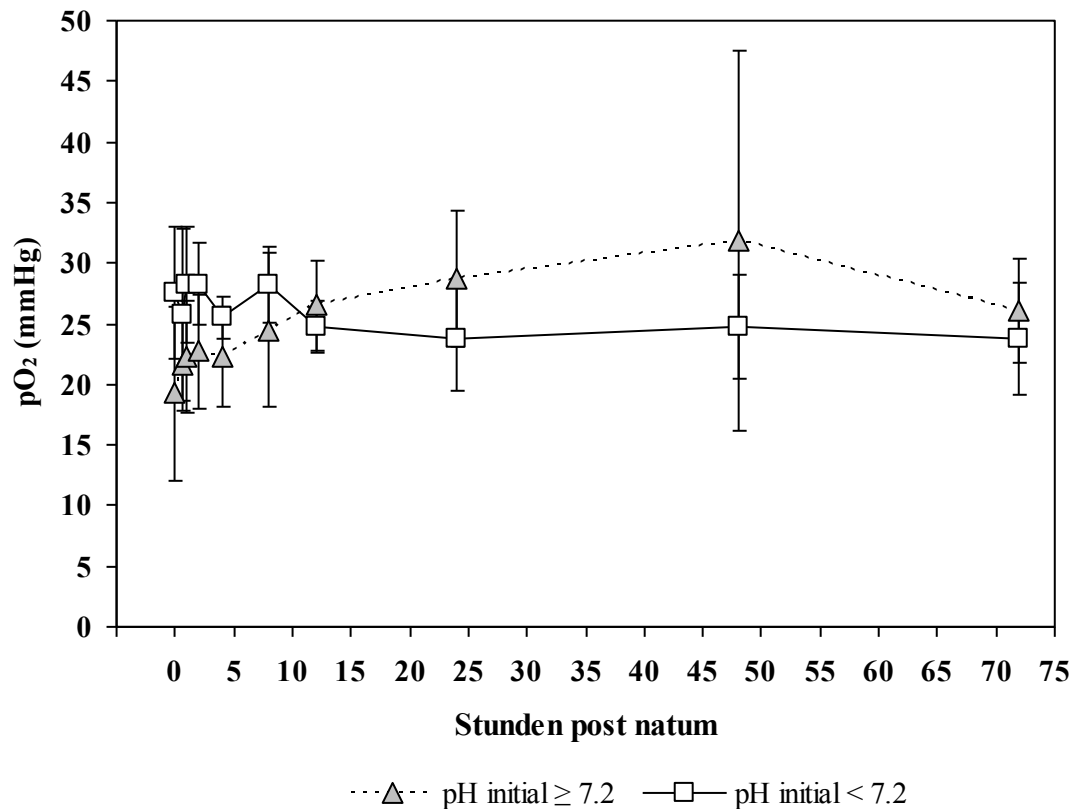


Abb. 39: Verlauf des pO₂ in Abhängigkeit vom venösen Blut-pH direkt post natum. pH initial ≥ 7.2 n = 10; pH initial < 7.2 n = 4

Die Kälber mit einem initialen pH < 7.2 wurden innerhalb der ersten 15 Lebensminuten mit Natriumbikarbonat behandelt.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der klinischen Beurteilung der Kälber nach dem modifizierten APGAR-Score (MÜLLING, 1977) und dem pO₂-Verlauf hergestellt werden.

Ein Einfluss der Dauer der Geburt auf die Veränderung der Sauerstoffspannung über die Zeit bestand sowohl in der Verlaufsuntersuchung über 60 Minuten ($p < 0.05$) als auch über 72 Stunden (Abb. 40; $p < 0.01$). Probanden, bei denen die Geburtsdauer zwischen null und sechs oder über sechs Stunden gelegen hatte, wiesen im Mittel um 13 mmHg beziehungsweise 4.5 mmHg höhere pO₂-Werte auf als diejenigen Neonaten, welche direkt nach Eröffnung der Fruchtblase entwickelt worden waren. Nach 240 Minuten vereinigten sich die Verlaufskurven aller drei Gruppen auf dem Niveau um 23 mmHg. In der Untersuchung über 60 Minuten konnte ebenfalls eine signifikant höhere

Sauerstoffspannung in der Gruppe „über 6 Stunden“ nachvollzogen werden, welche sich jedoch schon nach 40 Minuten den Werten der anderen Gruppen angeglichen hatte.

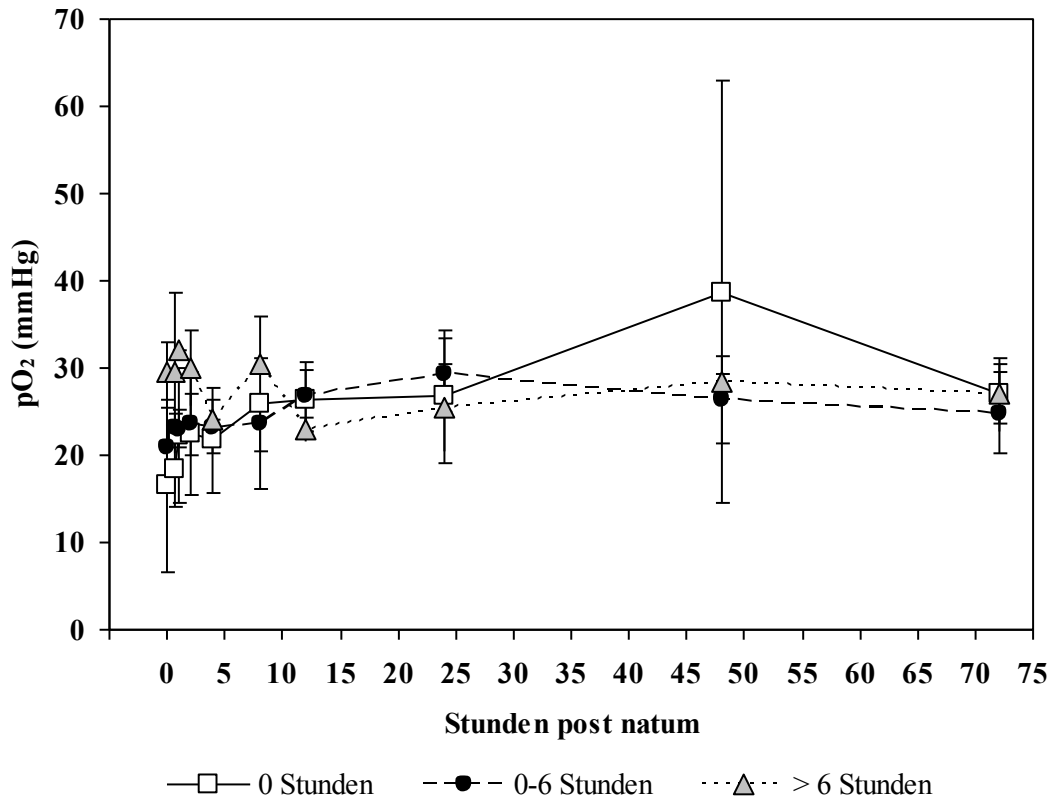


Abb. 40: Verlauf des pO_2 -Wertes in Abhängigkeit von der Geburtsdauer (Stunden zwischen Springen der Allantoisblase und Entwicklung des Fetus).
0 Stunden $n = 4$; 0-6 Stunden $n = 7$; >6 Stunden $n = 3$

Es bestanden in keinem der beiden Versuchszeiträume statistisch signifikante Beziehungen zwischen Geburtsverlauf und Verlauf des pO_2 , wohingegen die Art der Entwicklung (*Sectio caesarea* oder *per vias naturales*) einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Sauerstoffspannung über 72 Stunden post natum hatte ($p < 0.01$). Die *per vias naturales* entwickelten Kälber wurden mit tieferen pO_2 -Werten geboren, die postnatal anstiegen und die pO_2 -Verlaufskurve der *per Sectio caesarea* entwickelten Kälber zum Zeitpunkt 12 Stunden post natum kreuzten.

Der pO_2 -Verlauf war weder vom Geschlecht und Gewicht des Kalbes noch durch die Anzahl der Kalbungen des Muttertieres beeinflusst.

4.6.2 Berechnete Parameter

4.6.2.1 Base Excess

Die Einteilung der Kälber anhand des initialen pH-Wertes hatte sowohl in der Verlaufsuntersuchung über 72 Stunden als auch über 60 Minuten einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf des Base Excess post natum (beide $p < 0.0001$). Die Unterschiede der Verläufe zeigten sich im tieferen Ausgangswert der Gruppe mit den initial tieferen pH-Werten. Der Zusammenhang der Base Excess-Veränderungen über die Zeit mit der klinischen Beurteilung der Probanden nach APGAR modifiziert nach MÜLLING (1977) war sowohl über 60 Minuten (Abb. 41) als auch über 72 Stunden signifikant (beide $p < 0.0001$). Im letzteren lag die Fallzahl der Gruppen „APGAR 0-3“ und „APGAR 4-6“ allerdings bei jeweils $n = 1$. Augenfällig war in der Untersuchung über 60 Minuten die annähernd gleich tiefen Ausgangswerte der Gruppen „APGAR 0-3“ mit einem Mittelwert von -12.6 ± 8.02 mmol/L und „APGAR 4-6“ mit einem Mittelwert von -11.5 ± 7.74 mmol/L in der ersten Messung post natum. Wie auch bei anderen Parametern stieg in diesem Fall der Base Excess der Gruppe „APGAR 0-3“ nach der Behandlung der Kälber deutlich höher auf ein Mittel von $+12.4 \pm 11.91$ mmol/L nach 20 Minuten an als die Gruppe „APGAR 4-6“, die zum selben Zeitpunkt einen Mittelwert von $+1.33 \pm 6.15$ mmol/L aufwies.

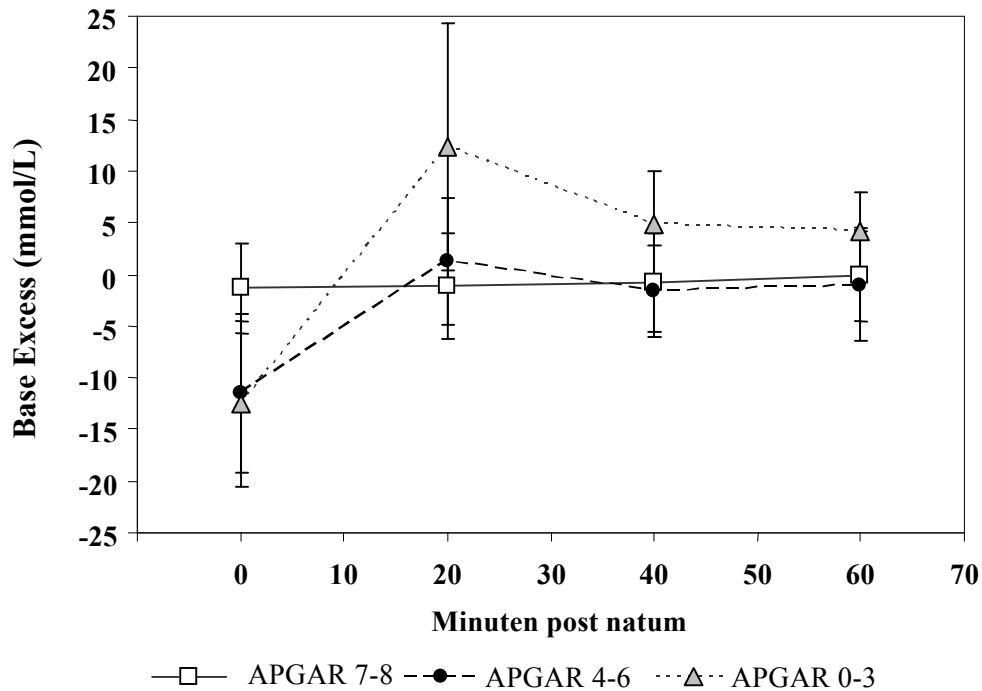


Abb. 41: Verlauf des Base Excess in Abhängigkeit von der klinischen Beurteilung post natum nach dem modifizierten APGAR-Score (MÜLLING, 1977). APGAR 7-8 n = 17; APGAR 4-6 n = 6; APGAR 0-3 n = 5
Die Kälber mit einem intitalen pH < 7.2 wurden innerhalb der ersten 15 Lebensminuten mit Natriumbikarbonat behandelt.

Die Verläufe des Base Excess in Abhängigkeit von der Geburtsdauer unterschieden sich sowohl im Zeitraum über 60 Minuten als auch über 72 Stunden signifikant (beide $p < 0.0001$). Die deutlichsten Veränderungen im Kurvenverlauf zeigte die Gruppe der Kälber, die aus einer Geburt mit einer Austreibungsphase über sechs Stunden stammten. Während in der Verlaufsuntersuchung über 60 Minuten die Differenz zwischen den Werten direkt post natum mit -9.6 ± 10.26 mmol/L und 20 Minuten post natum mit $+7.8 \pm 10.44$ mmol/L im Mittel 17.4 mmol/L betrug (Abb. 42), war diese Differenz in der Verlaufsuntersuchung über 72 Stunden 36.5 mmol/L (von -20.0 ± 4.24 mmol/L auf $+16.5 \pm 3.54$ mmol/L). Jedoch ist die geringe Fallzahl ($n=2$) für die Gruppe „0-6 Stunden“ zu beachten. Die Verlaufskurven der beiden anderen Gruppen lagen bei fast gleichen Anfangs- und Endpunkten annähernd parallel.

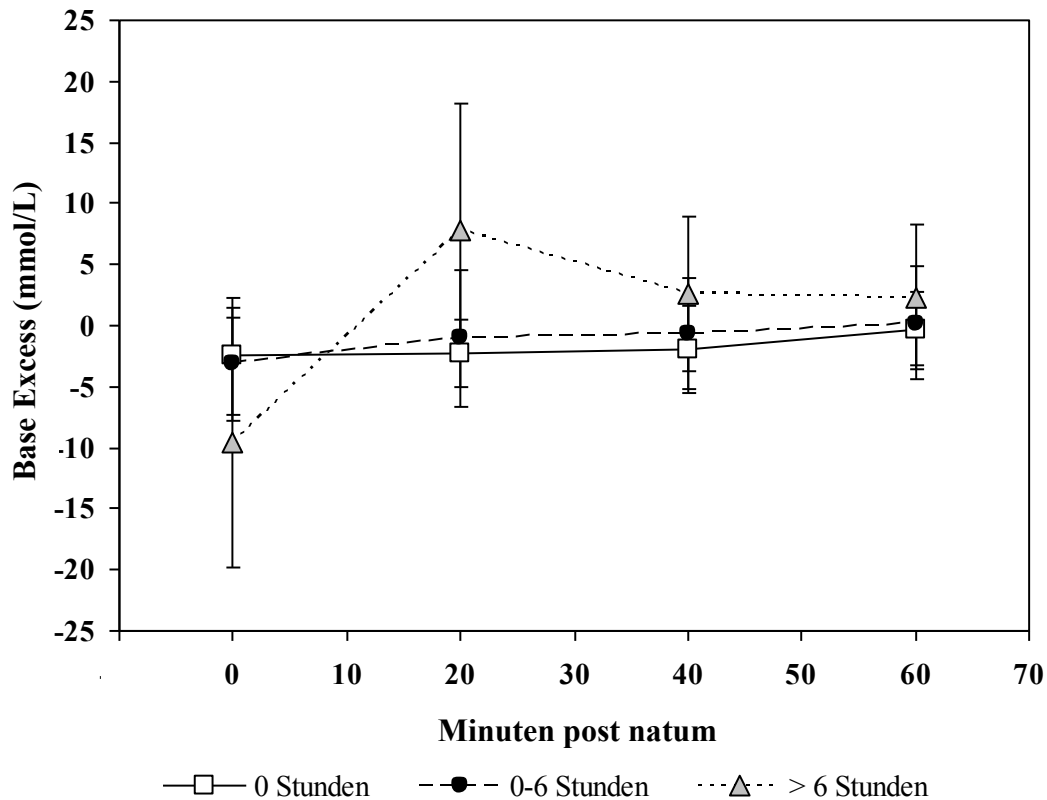


Abb. 42: Verlauf des Base Excess in Abhängigkeit von der Geburtsdauer (Stunden zwischen Springen der Allantoisblase und Entwicklung des Fetus).
0 Stunden n = 4; 0-6 Stunden n = 10; > 6 Stunden n = 10

Die Kälber mit einem initialen pH < 7.2 wurden innerhalb der ersten 15 Lebensminuten mit Natriumbikarbonat behandelt.

Die Varianzanalyse bezüglich des Einflusses des Geburtsverlaufes auf den Base Excess erbrachte im Messzeitraum über 72 Stunden signifikante Unterschiede zwischen den Verlaufskurven (Abb. 43; $p < 0.0001$). Dem Anstieg des Base Excess in der Gruppe der Kälber aus Geburten mit Komplikationen von initial im Mittel -11.25 ± 11.03 mmol/L unmittelbar post natum auf im Mittel $+7.75 \pm 11.09$ mmol/L zum Zeitpunkt 20 Minuten post natum nach der Behandlung mit Natriumbikarbonat folgte ein Abfall um 7.5 mmol/L nach weiteren 20 Minuten. Deutlich zutage trat im weiteren Verlauf zudem der erneute Anstieg auf Maximalwerte von im Mittel $+12.0 \pm 4.967$ mmol/L nach 24 Stunden. In der Verlaufsuntersuchung über 60 Minuten konnten keine signifikanten Veränderungen über die Zeit festgestellt werden.

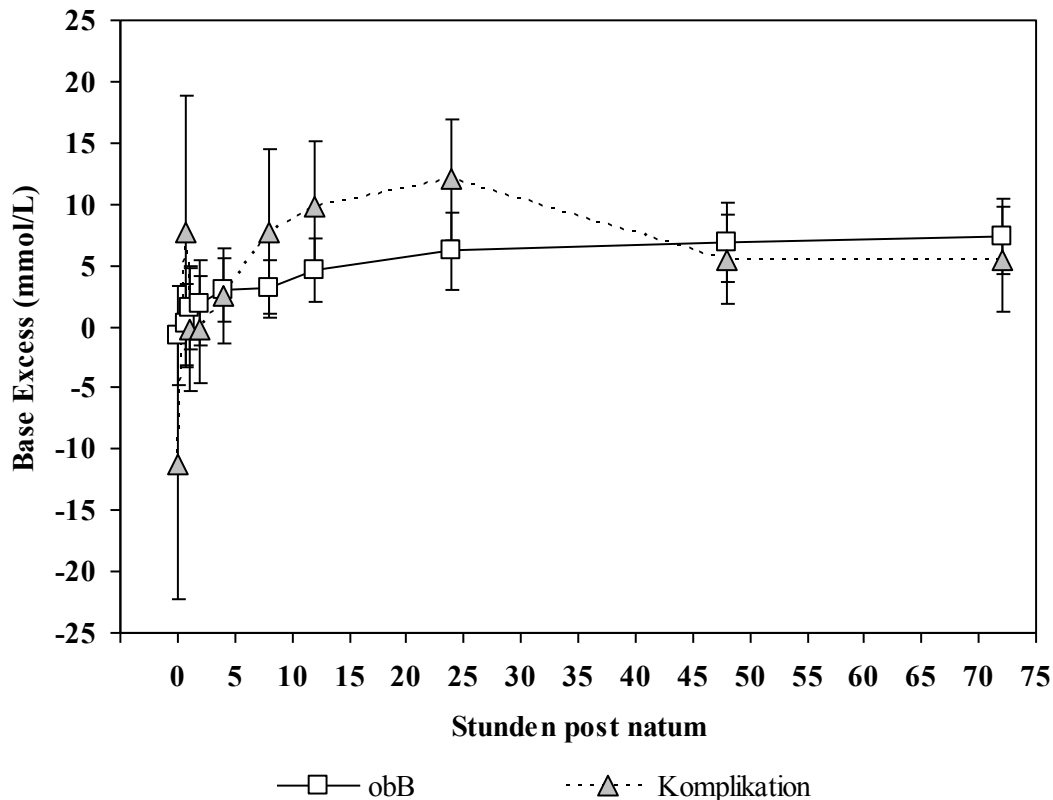


Abb. 43: Verlauf des Base Excess in Abhängigkeit vom Geburtsverlauf.

obB n = 11; Komplikation n = 4

Die Kälber mit einem initialen pH < 7.2 wurden innerhalb der ersten 15 Lebensminuten mit Natriumbikarbonat behandelt.

Keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf des Base Excess über die Zeit hatte die Art der Entwicklung des Kalbes in der Verlaufsuntersuchung über 60 Minuten. Die Unterschiede der BE-Verläufe über einen Messzeitraum von 72 Stunden in Abhängigkeit von der Art der Entwicklung des Kalbes zeigten sich im tieferen Ausgangswert in der Gruppe der per Kaiserschnitt entwickelten Kälber ($p < 0.0001$). Die Kriterien Geschlecht und Gewicht des Kalbes sowie die Anzahl der Geburten des Muttertieres hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf des Base Excess.

4.6.2.2 Hydrogenkarbonatkonzentration

Hochsignifikant war in der Varianzanalyse der Zusammenhang zwischen der HCO_3^- -Konzentration und dem initialen Blut-pH in der Verlaufsuntersuchung über 72 Stunden (Abb. 44; $p < 0.0001$). Direkt post natum lagen die Werte der Kälber mit einem Ausgangs-pH von < 7.2 im Mittel um 10 mmol/L tiefer als diejenigen der Kälber mit

den physiologischen Ausgangs-pH-Werten. Der Einfluss der HCO_3^- -Applikation 10 Minuten post natum resultierte bei der behandelten Gruppe in einem Konzentrationsanstieg von durchschnittlich 32.22 ± 11.21 mmol/L HCO_3^- 20 Minuten post natum. Dem darauf folgenden Abfall der Konzentration auf 25.18 ± 3.77 mmol/L zum Zeitpunkt 40 Minuten post natum war ein erneuter, allerdings flacher verlaufender Anstieg der Konzentration auf einen Mittelwert von 35.53 ± 4.15 mmol/L nach 24 Stunden gefolgt. Demgegenüber war die HCO_3^- -Konzentration der unbehandelten Gruppe als nahezu konstant zu bezeichnen.

Die HCO_3^- -Konzentration in der Verlaufsuntersuchung über 60 Minuten zeigte ebenfalls den signifikanten Konzentrationsanstieg bei der behandelten Gruppe ($p < 0.0001$). Allerdings verliefen hier die beiden Kurven schon nach 40 Minuten post natum auf dem gleichen Niveau.

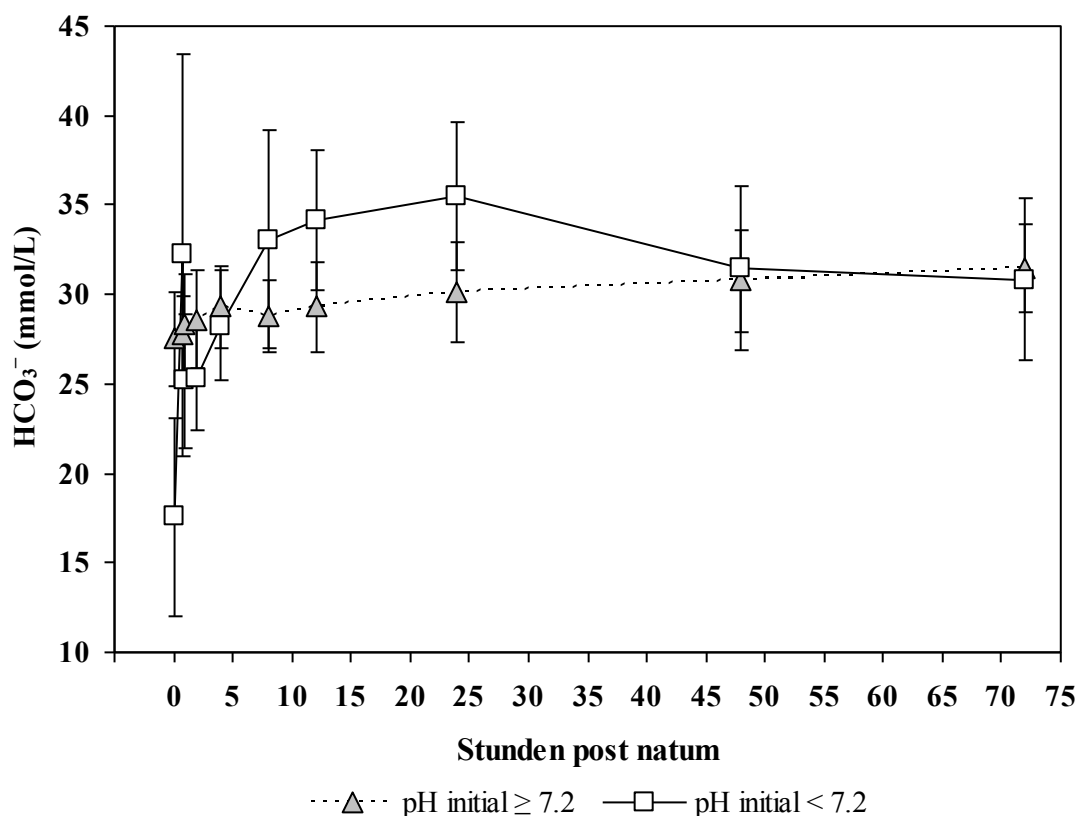


Abb. 44: Verlauf der HCO_3^- -Konzentration in Abhängigkeit vom pH im venösen Blut direkt post natum. pH initial ≥ 7.2 $n = 11$; pH initial < 7.2 $n = 4$
Die Kälber mit einem intitalen pH < 7.2 wurden innerhalb der ersten 15 Lebensminuten mit Natriumbikarbonat behandelt.

In Abhängigkeit von der Klassifizierung der Probanden nach dem modifizierten APGAR-Score (MÜLLING, 1977) unterschieden sich die zeitlichen Verläufe der HCO_3^- -Konzentrationen sowohl in der 60 Minuten dauernden, als auch in der 72 Stunden dauernden Verlaufsuntersuchung (beide $p < 0.0001$). In der letztgenannten Untersuchung lag die Fallzahl der Gruppen „APGAR 0-3“ und „APGAR 4-6“ jedoch bei $n = 1$. Abbildung 45 zeigt die Verlaufsuntersuchung über 60 Minuten, in der alle als nicht lebensfrisch klassifizierten Kälber im Ausgangswert post natum annähernd gleichauf lagen (Gruppe „APGAR 0-3“: $18.86 \pm 6.356 \text{ mmol/L}$; Gruppe „APGAR 4-6“: $19.45 \pm 5.138 \text{ mmol/L}$). Nach der Behandlung der Kälber mit initialen pH-Werten < 7.2 stiegen die Werte der Probanden aus Gruppe „APGAR 0-3“ 20 Minuten post natum auf die Konzentration von im Mittel $40.00 \pm 13.30 \text{ mmol/L}$; diejenigen aus Gruppe „APGAR 4-6“ auf eine Konzentration von durchschnittlich $28.50 \pm 4.44 \text{ mmol/L}$. Während sich die Werte der Kälber aus dieser Gruppe schon 40 Minuten post natum auf das Niveau der relativ stabil bleibenden Gruppe „APGAR 7-8“ um 26 mmol/L einpendelten, blieben die HCO_3^- -Konzentrationen der Kälber mit einem APGAR von 0-3 in einem höheren Bereich.

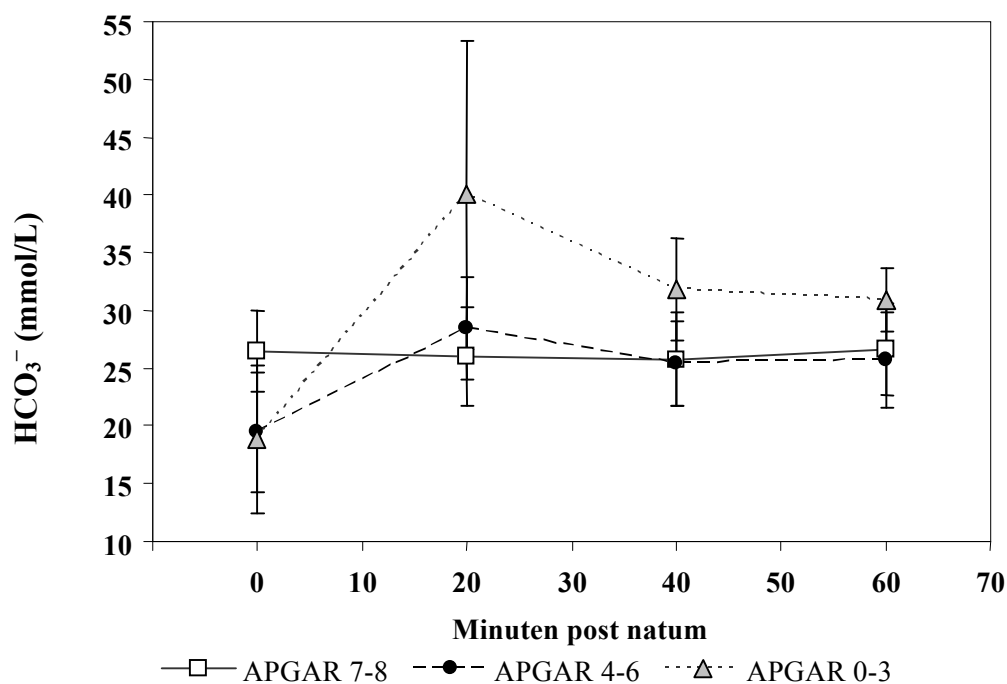


Abb. 45: Verlauf der HCO_3^- -Konzentration in Abhängigkeit von der klinischen Beurteilung post natum nach dem modifizierten APGAR-Score (MÜLLING, 1977). APGAR 7-8 $n = 17$; APGAR 4-6 $n = 6$; APGAR 0-3 $n = 5$. Die Kälber mit einem initialen pH < 7.2 wurden innerhalb der ersten 15 Lebensminuten mit Natriumbikarbonat behandelt.

In Analogie zum Parameter Base Excess bestand ein signifikanter Unterschied im Verlauf der HCO_3^- -Konzentrationen über die Zeit in Abhängigkeit von der Dauer der Geburt (beide $p \leq 0.0001$). Der Einfluss des Geburtsverlaufes auf die zeitlichen Veränderungen der HCO_3^- -Konzentration war lediglich in der Untersuchung über 72 Stunden signifikant (Abb. 46; $p < 0.0001$). In dieser Varianzanalyse waren deutliche Veränderungen der HCO_3^- -Konzentration der Probanden aus komplikationsbehafteten Geburten festzustellen; welche von einer mittleren Konzentration von 19.78 ± 8.03 mmol/L auf im Mittel 34.03 ± 9.42 mmol/L nach 20 Minuten anstieg, um daraufhin in den folgenden 20 Minuten wieder auf einen Mittelwert von 26.23 ± 4.06 mmol/L abzufallen.

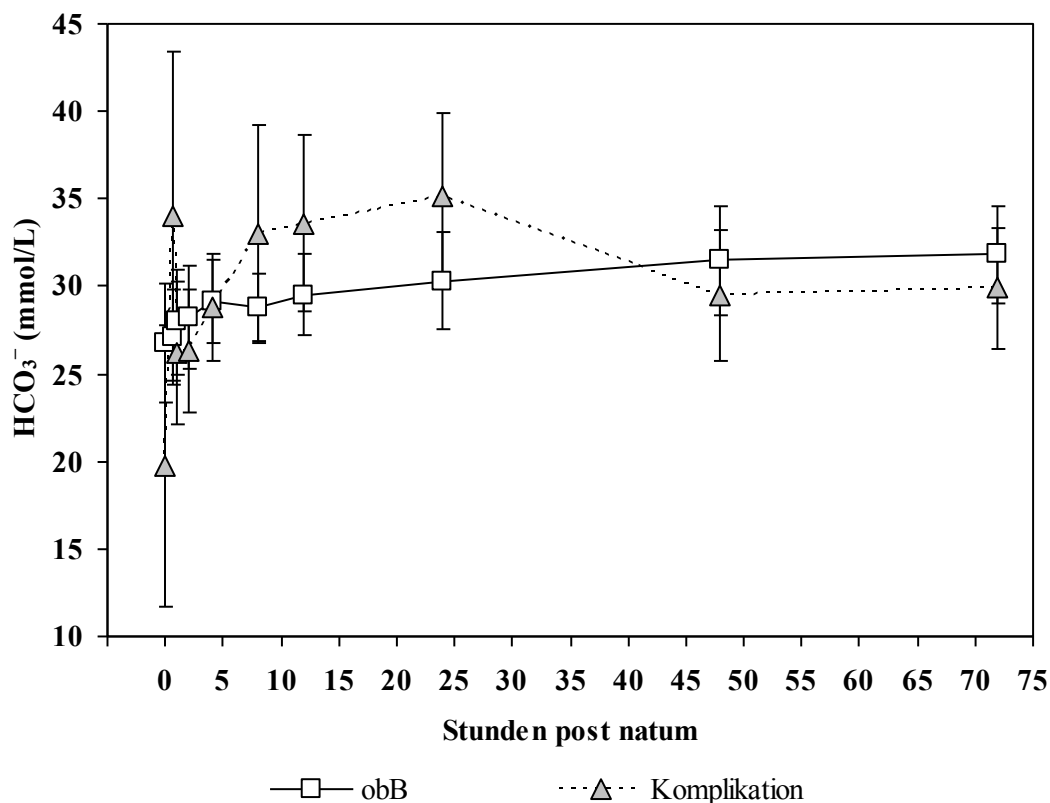


Abb. 46: Verlauf der HCO_3^- -Konzentration in Abhängigkeit vom Geburtsverlauf.
 obB n = 11; Komplikation n = 4
 Die Kälber mit einem initialen pH < 7.2 wurden innerhalb der ersten 15 Lebensminuten mit Natriumbikarbonat behandelt.

Der Einfluss der Art der Entwicklung des Kalbes auf den Verlauf der HCO_3^- -Konzentration über die Zeit war lediglich in der Verlaufsuntersuchung über 72 Stunden signifikant ($p < 0.0001$). Während die Verlaufskurve der Tiere nach konservativer Geburtshilfe auf gleichem Niveau verlief, zeigte die Kurve der Kälber aus

Kaiserschnitten einen sprunghaften Anstieg innerhalb der ersten 20 Minuten, also nach der Gabe von Natriumbikarbonat.

In Analogie zu den anderen untersuchten Parametern ergab die Varianzanalyse bezüglich des Einflusses des Geschlechts, des Gewichts sowie der Anzahl der Geburten des Muttertieres keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

4.6.2.3 Sauerstoffsättigung

Der einzige statistisch signifikante Zusammenhang in Bezug auf den Parameter sO_2 bestand zwischen dem Verlauf der Sauerstoffsättigung über die Zeit und dem pH-Wert direkt post natum (Abb. 47; $p < 0.05$). Hierbei waren die Sättigungen der beiden Gruppen direkt post natum auf ähnlichem Niveau (Gruppe „pH initial ≥ 7.2 “ 24.00 ± 14.00 % bzw. Gruppe „pH initial < 7.2 “ 20.90 ± 11.53 %). Nach erfolgter Behandlung der Gruppe mit den pH-Werten < 7.2 stieg die Sauerstoffsättigung dieser Probanden relativ steil auf einen Mittelwert von 44.00 ± 13.08 % zum Zeitpunkt 20 Minuten post natum. In der nicht behandelten Gruppe war ein flacherer Anstieg zu verzeichnen. Ab 40 Minuten post natum zeigten die beiden Kurven einen annähernd parallelen Verlauf.

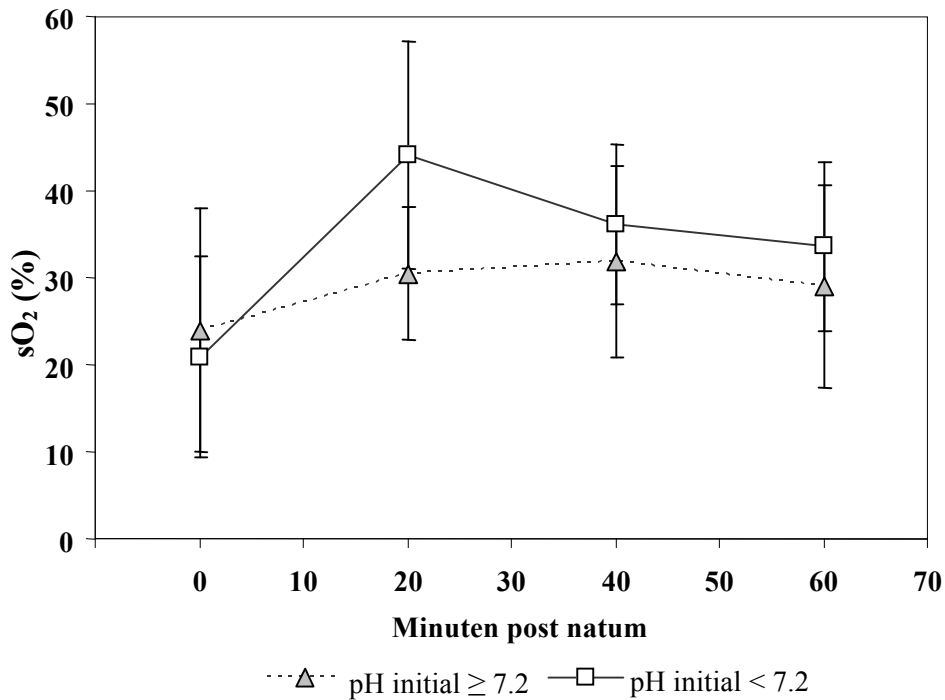


Abb. 47: Verlauf der sO₂ in Abhängigkeit vom Blut-pH im venösen Blut direkt post natum. pH initial ≥ 7.2 n = 18; pH initial < 7.2 n = 10
Die Kälber mit einem intitalen pH < 7.2 wurden innerhalb der ersten 15 Lebensminuten mit Natriumbikarbonat behandelt.

4.6.3 L-Laktat

Der Verlauf der L-Laktat-Konzentration über den Messzeitraum von 72 Stunden zeigte einen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit von der Klassifizierung der Probanden gemäss Blut-pH unmittelbar post natum (Abb. 48; $p < 0.0001$). Kälber mit einem venösen Blut-pH von unter 7.2 hatten im Mittel einen L-Laktatwert von 14.35 ± 5.47 mmol/L, wohingegen Kälber, die mit einem Blut-pH ≥ 7.2 geboren worden waren, einen Mittelwert von 4.05 ± 1.53 mmol/L aufwiesen. Während sich der Kurvenverlauf in dieser Gruppe langsam auf den Wert von durchschnittlich 1.27 ± 0.84 mmol/L nach 48 Stunden absenkte, war bei der Gruppe mit niedrigerem Ausgangs-pH ein deutlicher Abfall auf einen Mittelwert von 1.23 ± 0.28 mmol/L nach 48 Stunden zu beobachten. Die höchsten L-Laktat-Konzentrationen lagen in dieser Gruppe zum Zeitpunkt 40 Minuten post natum mit durchschnittlich 15.2 ± 7.71 mmol/L vor.

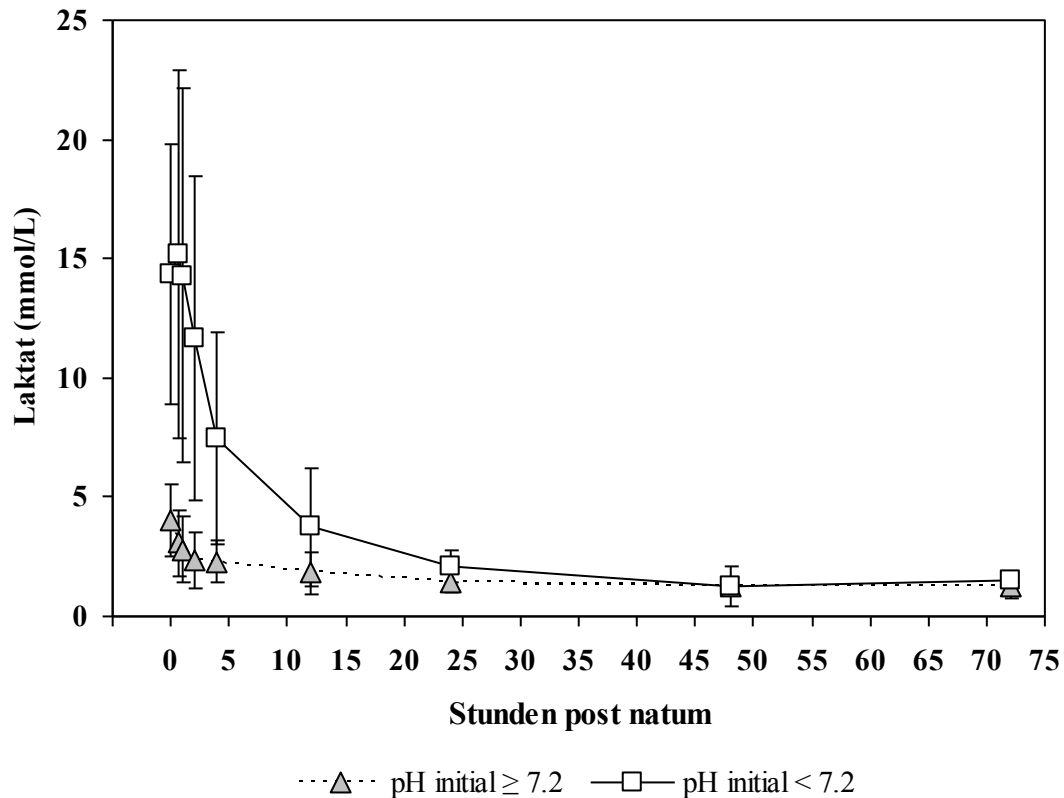


Abb. 48: Verlauf der L-Laktat-Konzentration in Abhängigkeit vom pH im venösen Blut direkt post natum. pH initial ≥ 7.2 n = 11;
pH initial < 7.2 n = 4
Die Kälber mit einem intitalen pH < 7.2 wurden innerhalb der ersten 15 Lebensminuten mit Natriumbikarbonat behandelt.

Keine signifikanten Differenzen bestanden zwischen den Verläufen über 60 Minuten in Abhängigkeit von der klinischen Beurteilung nach APGAR (MÜLLING, 1977) (Abb. 49). Die Kurvenverläufe der Gruppen „APGAR 0-3“ und „APGAR 4-6“ begannen auf deutlich höherem Niveau, mit Mittelwerten direkt post natum von 15.2 ± 6.37 mmol/L respektive 13.68 ± 5.06 mmol/L, als derjenige der Gruppe „APGAR 7-8“ mit durchschnittlich 7.37 ± 2.96 mmol/L L-Laktat zum selben Zeitpunkt. Anschliessend bleiben die Konzentrationen auf dieser Höhe bis zum Ende des 60-minütigen Untersuchungszeitraums. In der Verlaufsuntersuchung über 72 Stunden war ein signifikanter Unterschied nachweisbar, jedoch ist in diesem Zusammenhang die geringe Fallzahl von n = 1 in den Gruppen „APGAR 0-3“ und „APGAR 4-6“ zu beachten ($p < 0.0001$).

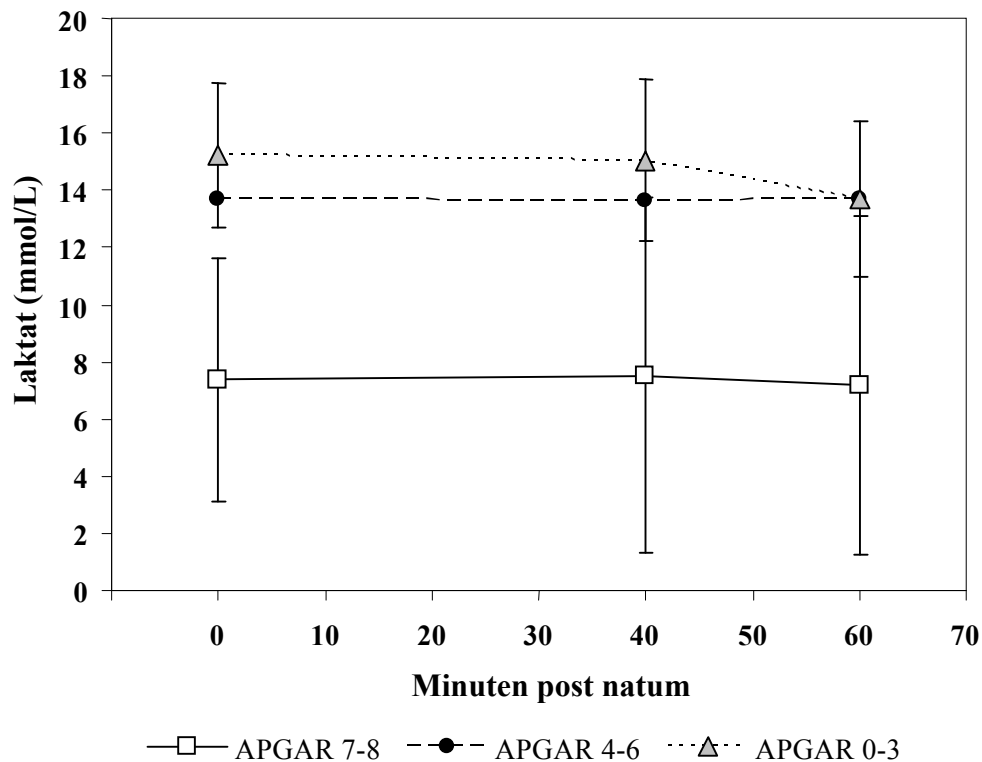


Abb. 49: Verlauf der L-Laktat-Konzentration in Abhängigkeit von der klinischen Beurteilung post natum nach dem modifizierten APGAR-Score (MÜLLING, 1977). APGAR 7-8 n = 17; APGAR 4-6 n = 6; APGAR 0-3 n = 5; p = 0.6635.

Ähnliche Verhältnisse wie bei der Beziehung zur klinischen Beurteilung sind auch bei der Beschreibung der Konzentrationsänderung des L-Laktats über die Zeit in Abhängigkeit von der Dauer der Geburt anzutreffen. Über den Messzeitraum von 60 Minuten waren aufgrund der Parallelität der Kurvenverläufe keine signifikanten Veränderungen über die Zeit zu ermitteln. In der Verlaufsuntersuchung über 72 Stunden stachen die sehr hohen Initialwerte der beiden Probanden aus der Gruppe der langwierigen Geburten von über sechs Stunden mit einem Mittelwert von 18.70 ± 2.12 mmol/L hervor. Die mittlere Konzentration in dieser Gruppe begann ab 60 Minuten post natum zu sinken und erreichte nach 24 Stunden die basalen Werte der beiden anderen Gruppen ($p < 0.0001$). Die L-Laktatwerte lagen zu diesem Zeitpunkt in allen drei Gruppen zwischen 1 und 2 mmol/L.

Die Analyse der Abhängigkeit der L-Laktat-Konzentration über die Zeit vom Geburtsverlauf lieferte in der Verlaufsuntersuchung über 72 Stunden ein statistisch signifikantes Ergebnis (Abb. 50; $p < 0.0001$). Die L-Laktatwerte direkt post natum

lagen für die Kälber aus Dystokien bei einem Mittelwert von 13.33 ± 7.22 mmol/L. Die mittlere L-Laktat-Konzentration der Kälber aus komplikationslosen Geburten lag bei 4.42 ± 1.89 mmol/L. Die Annäherung der Wertekurven erfolgte zum Zeitpunkt 24 Stunden post natum bei einem Wert von 1.6 mmol/L. Sie verliefen von dort an deckungsgleich. Über den Messzeitraum von 60 Minuten waren, bedingt durch eine Parallelität der Verlaufskurven, keine statistisch signifikanten Wechselwirkungen festzustellen.

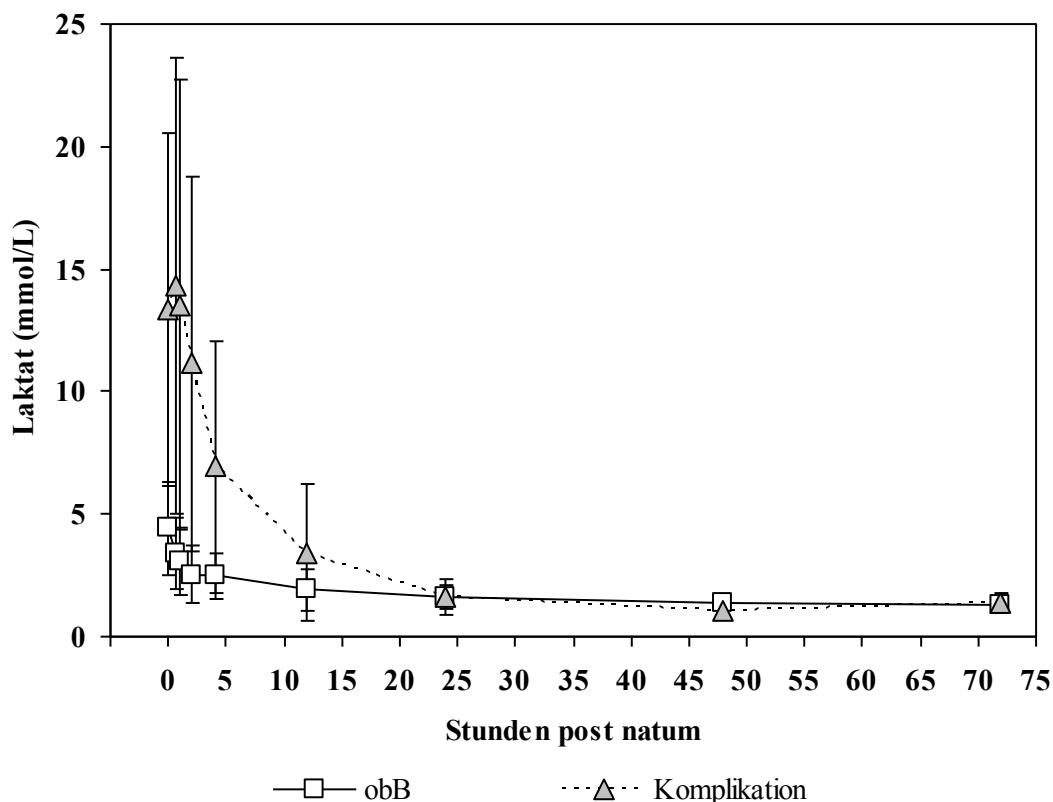


Abb. 50: Verlauf der L-Laktat-Konzentration in Abhängigkeit vom Geburtsverlauf. obB n = 11; Komplikation n = 4
Die Kälber mit einem initialen pH < 7.2 wurden innerhalb der ersten 15 Lebensminuten mit Natriumbikarbonat behandelt.

Die Varianzanalyse der L-Laktat-Konzentration über die Zeit in Abhängigkeit von der Art der Entwicklung des Kalbes ergab ein sehr ähnliches Bild wie der Verlauf des L-Laktatwertes abhängig vom Geburtsverlauf. In der Verlaufsuntersuchung über 72 Stunden begann die Kurve der per *Sectio caesarea* entwickelten Kälber bei einem initialen Mittelwert von 12.24 ± 6.69 mmol/L. Im weiteren Verlauf glich sie sich zum Zeitpunkt 48 Stunden post natum der Verlaufskurve der *per vias naturales* entwickelten Kälber bei 1.2 mmol/L an ($p < 0.0001$). Die Ausgangskonzentration des L-Laktat post

natum in dieser Gruppe war durchschnittlich 4.07 ± 1.61 mmol/L. Die Unterschiede in den Konzentrationsverlaufskurven über 60 Minuten waren nicht signifikant und verliefen annähernd parallel.

Die Beziehungen zwischen dem L-Laktat-Konzentrationsverlauf über die Zeit und dem Geschlecht der Kälber, dem Gewicht und der Anzahl der Kalbungen des Muttertieres waren mit Ausnahme der Verlaufsuntersuchung über 72 Stunden bezüglich der Anzahl der Kalbung des Muttertieres ($p < 0.05$) nicht signifikant. Die L-Laktat-Konzentrationen der Kälber aus Kühen mit der zweiten Geburt wies in den ersten vier Stunden deutlich höhere Werte auf, als die von Erstkalbinnen und Kühen mit mehr als zwei Geburten, wobei die Fallzahl der Kälber aus Erstkalbinnen bei $n = 2$ gelegen hatte.

5. DISKUSSION

5.1 Vergleich der Messergebnisse des i-STAT mit dem Referenzgerät Rapidlab 248

Der exakten und möglichst ambulant durchführbaren Analyse von hämatologischen und blutgasanalytischen Parametern kommt in der Veterinärmedizin zunehmende Bedeutung zu. Die Praktikabilität der sogenannten „bedside-Analysatoren“ wurde in diesem Zusammenhang unter verschiedenen Aspekten für humanmedizinische Applikationen untersucht (MÜLLER-PLATHE et al., 1997; MURTHY et al., 1997; SCHNEIDER et al., 1997). In veterinärmedizinischen Veröffentlichungen hat die Thematik ebenfalls Eingang gefunden (GROSENBAUGH et al., 1998; LOONEY et al., 1998; TSCHUDI, 1998b; ROSCHER et al., 2007; PEIRO et al., 2010).

In der vorliegenden Studie wurde für den pH eine Korrelation zwischen den Messergebnissen des i-STAT-Analysator und des Referenzgerätes Rapidlab 248 mit einem Koeffizienten von $r = 0.986$ erreicht. In einer anderen Studie wurde venöses bovines, ovines und equines Blut vergleichend mit dem i-STAT-Analyser und dem Referenzgerät AVL Omni 1-9 (Roche, Indianapolis, USA) gemessen (PEIRO et al., 2010). Die resultierenden Korrelationskoeffizienten lagen bezüglich der bovinen Blutproben mit den hier vorgelegten Resultaten mit $r = 0.98$ gleichauf; für ovines Blut wurde ein Korrelationskoeffizient von $r = 0.96$ und für equines Blut von $r = 0.87$

erreicht. In einer Studie von TSCHUDI (1998b) wurde ein leicht höherer Korrelationskoeffizient von $r = 0.992$ festgestellt. Der Autor hatte venöse Pferdeblutproben vergleichend mit dem i-STAT-Analysator und dem Referenzgerät Corning 840 (Chiron, East Walpole, USA) verglichen. In der Studie von LOONEY et al. (1998) wurde ebenfalls venöses Pferdeblut vergleichend mit dem i-STAT-Analysator und dem Referenzgerät ABL 600 (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) getestet. Der resultierende Korrelationskoeffizient betrug $r = 0.95$. In der vorliegenden Studie lagen die Messwerte des i-STAT fast gleichmässig tiefer als die des Referenzgeräts. Dies weist auf einen systematischen Fehler des i-STAT hin, ist jedoch mit durchschnittlich 0.03 pH-Einheiten für eine klinische Beurteilung der Werte von geringer Bedeutung. Der sehr gute Korrelationskoeffizient und die geringen Abweichungen von den Referenzgeräten lassen auf eine verlässliche Bestimmung des pH durch den i-STAT schliessen.

Der Korrelationskoeffizient bezüglich des Parameters $p\text{CO}_2$ belief sich in der vorliegenden Studie auf $r = 0.978$. PEIRO et al. (2010) kamen bei Blut von adulten Rindern ebenfalls auf eine sehr gute Korrelation mit $r = 0.98$. Mit zunehmenden Partialdrücken ergab der i-STAT bei den hier untersuchten Neugeborenen niedrigere Werte. Allerdings war die Abweichung sehr gering und konnte nur in wenigen Messungen festgestellt werden. Somit kann auch für diesen Parameter in Übereinstimmung mit den genannten Autoren von einer genauen Bestimmung des $p\text{CO}_2$ und damit von einer sicheren klinischen Interpretierbarkeit gesprochen werden.

Beim $p\text{O}_2$ wurde in der vorliegenden Studie ein Korrelationskoeffizient von $r = 0.817$ ermittelt, der somit tiefer als der von PEIRO et al. (2010) ermittelte Wert von $r = 0.99$ lag. Dies mag mit der Tatsache zusammenhängen, dass in der vorliegenden Studie zu einem grossen Teil venöses Blut asphyktischer Kälber untersucht wurde, wohingegen PEIRO et al. (2010) venöses Blut gesunder, adulter Boviden untersucht hatten. Eine Interpretation wäre, dass in der vorliegenden Studie das neonate Probandenkollektiv gesamthaft tiefere $p\text{O}_2$ -Werte aufwies als die adulten Rinder der anderen Studie. In diesem tiefen Bereich könnten die Messungen des i-STAT ungenauer sein. TSCHUDI (1998b) und LOONEY et al. (1998) erhielten ebenfalls höhere Korrelationskoeffizienten für venöses, Blut gesunder, adulter Equiden von $r = 0.962$ beziehungsweise $r = 0.99$.

Für den Parameter Base Excess hingegen wurde in der vorgelegten Studie ein Korrelationskoeffizient von $r = 0.972$ erreicht, was den Korrelationskoeffizienten von

PEIRO et al. (2010) mit $r = 0.96$ für Blut von adulten Rindern geringfügig übersteigt. Allerdings ist einschränkend festzustellen, dass ein systematischer Messfehler des i-STAT von 2.33 mmol/L vorliegt. Da die zur Berechnung des BE verwendete Formel bei beiden Geräten die gleiche ist, kann dies als Ursache ausgeschlossen werden. Obwohl diese Abweichung eher von geringer klinischer Relevanz ist, ist eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit denen anderer Geräte für wissenschaftliche Untersuchungen nur sehr eingeschränkt möglich.

Der Korrelationskoeffizient für HCO_3^- lag in der hier vorgestellten Untersuchung mit $r = 0.965$ ebenfalls höher als in der Studie von PEIRO et al. (2010) mit $r = 0.91$ für bovines Blut adulter Tiere. Die Ergebnisse der genannten Autoren bezüglich ovinem und equinem Blut lauteten $r = 0.83$ beziehungsweise $r = 0.95$. LOONEY et al. (1998) kam zu einem Ergebnis von $r = 0.79$ für equines, venöses Blut. In Analogie zum Parameter Base Excess kann in der vorliegenden Studie somit von einer sehr guten Korrelation der Ergebnisse des i-STAT-Analysators mit denen des Referenzgerätes Rapidlab 248 gesprochen werden. Der systematische Fehler des i-STAT lag im gesamten Messbereich bei 1.7 mmol/L, wobei die vom Rapidlab 248 errechneten HCO_3^- -Konzentrationen über den vom i-STAT errechneten HCO_3^- -Werten gelegen hatten. Die Ursache für den systematischen Fehler war nicht zu eruieren. Zwar besteht ein Unterschied in den Formeln zur Berechnung des HCO_3^- der beiden Geräte, jedoch kann dieser keine konstante Abweichung der Ergebnisse hervorrufen. Wiederum wird dieser Fehler für die klinische Verwendung der Werte meistens wenig relevant sein.

Der sO_2 wurde in veterinärmedizinischen Untersuchungen lediglich von PEIRO et al. (2010) vergleichend mit einem i-STAT-Analysator und einem Referenzgerät bestimmt. Die resultierenden Korrelationskoeffizienten lagen bei $r = 0.89$ für bovines, bei $r = 0.91$ für ovines und $r = 0.87$ für equines Blut. Somit lag der hier bei bovinen Neonaten bestimmte Korrelationskoeffizient von $r = 0.91$ für den Parameter sO_2 in dem von PEIRO et al. (2010) ermittelten Bereich für adulte Rinder. Auch bezüglich dieses Parameters kann von einer guten Übereinstimmung zwischen den Geräten gesprochen werden, wobei jedoch eine zunehmende Abweichung der Werte von der Winkelhalbierenden mit steigender Sättigung festzustellen ist. In höheren Sättigungsbereichen kann die Abweichung durchaus klinische Relevanz erlangen, weshalb der Einsatz des i-STAT hier nur bedingt für die neonatale Asphyxiadiagnostik zu empfehlen ist. Ein Grund für die mässige Korrelation der Messergebnisse beim sO_2 zwischen den beiden Geräten könnte auch der Folgefehler aus der Berechnung des sO_2

sein, da der schon schwächer korrelierende Parameter pO_2 im i-STAT in die Berechnung des sO_2 -Wertes einfließt.

Der Parameter TCO_2 erreichte in der vorliegenden Studie einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0.962$. PEIRO et al. (2010) bestimmten mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0.95$ für Blut adulter Rinder eine ähnlich gute Korrelation zwischen dem i-STAT und dem Referenzgerät ALV Omni 1-9. In der vorliegenden Studie lässt sich ein konstanter Messfehler nachzeichnen. Systematisch lagen die vom i-STAT ermittelten Werte um 1.84 tiefer als die vom Rapidlab 248 errechneten TCO_2 -Werte. Da der TCO_2 mittels Henderson-Hasselbach-Gleichung berechnet wird, in die sowohl der pCO_2 als auch der HCO_3^- einfließt, könnten sich die systematischen Fehler, die bei beiden Parametern erkennbar waren, auf den TCO_2 übertragen haben.

Die Verhältnisse bezüglich des Parameters L-Laktat wurden lediglich in der vorliegenden Studie untersucht. Die L-Laktat-Konzentration wurde mit dem i-STAT-Analysator erfasst und mit einer photometrischen Messung verglichen. Das Korrelationsdiagramm zeigte eine sehr gute Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0.99$, wobei eine steigende Abweichung der Hauptkomponentengerade von der Winkelhalbierenden festzustellen war. Mit ansteigenden Konzentrationen wurden durch den i-STAT zunehmend höhere Werte bestimmt als in der photometrischen Messung. Die Ursache dieser Abweichung konnte in der vorliegenden Studie nicht eruiert werden. Insbesondere bei höheren Konzentrationen sind die Ergebnisse des i-STAT für wissenschaftliche Fragestellungen weniger geeignet. Für die Beurteilung des klinischen Status eines Neonaten ist die Übereinstimmung mit dem Laborergebnis ausreichend hoch. Zudem ist die Einschränkung zu machen, dass der i-STAT Werte ab 20 mmol/L nicht weiter differenziert. Diese sehr hohen Konzentrationen wurden in acht der 15 Messungen über 20 mmol/L richtig als solche angegeben. In 2.5 % der Messungen wurde kein L-Laktat-Ergebnis angezeigt.

Abschliessend kann zu den vorgestellten Resultaten konstatiert werden, dass die guten bis sehr guten Korrelationen zwischen den Ergebnissen des i-STAT und denen aus Laboruntersuchungen der Einsatz des i-STAT-Analysators zur Beurteilung des Vitalitätsgrades in der bovinen Neonatologie dem praktizierenden Tierarzt als eine verlässliche Hilfestellung empfohlen werden kann.

5.2 Korrelationen zwischen pH und L-Laktat-Konzentration beziehungsweise pCO₂

Ziel dieser Fragestellung war es, einen Einblick in die Natur der neonatalen Azidose zu gewinnen. In diesem Zusammenhang kann das L-Laktat als das Äquivalent des metabolischen Anteils der Azidose angesehen werden, während der pCO₂ den respiratorischen Anteil der sich unter der Geburt entwickelnden Azidose darstellt. Die direkt post natum gewonnenen Blutproben des gesamten Probandenkollektiv unabhängig vom initialen venösen Blut-pH ergaben eine signifikante Korrelation zwischen den L-Laktat-Konzentrationen und dem pH mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0.581$. Derjenige Koeffizient der Korrelation des pCO₂ mit dem pH derselben Probandenschar lag bei $r = 0.647$. Diese Korrelationen der beiden Parameter L-Laktat und pCO₂ mit dem pH-Wert unterstreichen, dass es sich beim bovinen Neonaten um eine gemischt respiratorisch-metabolische Azidose handelt (WAIZENHOFER und MÜLLING, 1978b; BLEUL, 2007) und sowohl die metabolische als auch die respiratorische Komponente der Azidose im pathophysiologischen Geschehen eine nahezu äquivalente Rolle zu spielen scheinen (WALSER und MAURER-SCHWEIZER, 1978). Jedoch muss die deutlichere Korrelation des pCO₂ mit dem pH in diesem Zusammenhang hervorgehoben werden. Sie kann dahingehend interpretiert werden, dass die respiratorische Komponente der Azidose unmittelbar post natum zu dominieren scheint und die metabolische Komponente in Form einer L-Laktat-Akkumulation erst nach Kompensation des respiratorischen Anteils via Abatmung von CO₂ deutlicher zu Tage tritt (BLEUL, 2007). Bestätigt wird diese Vermutung durch die Korrelationskoeffizienten aus den Analysen der Probanden, die nicht aufgrund einer postnatalen Azidose behandelt wurden. Diese betrugen für die Korrelation von L-Laktat mit dem pH-Wert $r = 0.772$ respektive $r = 0.514$ für die Korrelation des pCO₂ mit dem pH. Da in dieser Berechnung nicht nur die direkt post natum entnommenen Blutproben verwendet wurden, sondern auch alle folgenden, flossen mehr Proben, die zu späteren Zeitpunkten post natum entnommen wurden, ein. So kann davon ausgegangen werden, dass die Akkumulation von L-Laktat auch im nicht-asphyktischen neonatalen Organismus nach Ausgleich der respiratorischen Komponente der Azidose den Hauptgrund für die Blutazidose darstellt. Somit liegt der als physiologisch bezeichneten Präazidose (WALSER und MAURER-SCHWEIZER, 1978), welche auch bei vitalen Kälbern in den ersten Lebenstagen post natum beobachtet wird, eine Laktatazidose zu Grunde. Diese L-Laktat-Akkumulation

wird, im Gegensatz zu der CO₂-Akkumulation, die rasch durch das Einsetzen der physiologischen Atemtätigkeit behoben werden kann, erst im Verlauf der ersten Lebensstunden ausgeglichen.

5.3 Einfluss der Lagerung auf die Ergebnisse der mobilen und stationären Blutgasuntersuchungen

Der Einfluss des analysierenden Gerätes auf den pH-Verlauf über die Lagerungsdauer liess sich schon anhand der im Korrelationsdiagramm erkennbaren Messwertdifferenz der beiden Geräte erkennen. Die mit dem i-STAT-Analysator gemessenen pH-Werte lagen systematisch um durchschnittlich 0.03 pH-Einheiten tiefer als die mit dem Referenzgerät gemessenen Werte. Auch im Lagerungsverlauf divergierten die Messwerte konstant um maximal 0.05 pH-Einheiten, so dass die Lagerung keinen signifikanten Einfluss auf die Genauigkeit der pH-Messung mittels i-STAT hatte.

Die Tendenz des sinkenden pH-Verlaufes über die Zeit in Abhängigkeit von der Lagerungstemperatur, welche in einer Vielzahl von Publikationen zu dem Thema aufgezeigt wurde (POULSEN and SURYNEK, 1977; SZENCI and BESSER, 1990; GOKCE et al., 2004), bestätigte sich auch in den hier gemachten Untersuchungen. GOKCE et al. (2004) berichteten von einem signifikanten Abfall der pH-Werte nach fünf Stunden bei 4°C und nach drei Stunden bei 22°C Umgebungstemperatur. Andere Autoren konnten einen signifikanten Abfall der pH-Werte ab der siebten Stunde bei einer Lagerung bei 0-4°C zeigen. Die pH-Werte der bei 21-24°C gelagerten Blutproben sanken direkt nach der Entnahme linear ab und waren schon nach zwei Stunden signifikant erniedrigt (POULSEN and SURYNEK, 1977). Die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie liessen ebenfalls einen deutlicheren und rascheren pH-Wert-Abfall der bei Raumtemperatur gelagerten Blutproben erkennen. Nach einer zweistündigen Lagerungsdauer traten hier signifikante Differenzen zutage und bestätigen damit die Untersuchungsergebnisse von POULSEN und SURYNEK (1977). Übereinstimmend gehen alle Autoren davon aus, dass eine Lagerung bei möglichst tiefen Temperaturen die höchste pH-Stabilität aufgrund reduzierter Enzymaktivität sowohl der anaeroben als auch der aeroben Glykolyse bei niedrigen Temperaturen bedingt (POULSEN and SURYNEK, 1977; SZENCI and BESSER, 1990; GOKCE et al., 2004). In der hier vorgestellten Studie können die Ergebnisse aus Blutproben adulter Rinder von POULSEN und SURYNEK (1977) dahingehen bestätigt werden, dass eine klinische

Interpretierbarkeit des pH-Wertes bei Lagerung der Blutprobe bei 4°C über einen Zeitraum von sechs Stunden gegeben ist. Danach wurde die dreifache Standardabweichung der intraseriellen Präzision für den Parameter pH überschritten. Bei der Lagerung bei Raumtemperatur lassen sich klinisch relevante Ergebnisse aus bis zu zwei Stunden gelagerten venösen Blutproben gewinnen.

Ein Vergleich zwischen den Konservierungssystemen einer mit Heparin beschichteten, kommerziell erhältlichen Monovette und einer Spritze, die mittels manueller Heparinbefüllung in der Klinik selbst hergestellt wurde, konnte in der Literatur nicht gefunden werden. Lediglich in einer Untersuchung wurde die Lagerung von mit reinem Heparin antikoagulierten Blutproben mit solchen, denen zudem Fluorid zugesetzt wurde, verglichen (POULSEN and SURYNEK, 1977). Die Autoren vermuteten, dass der Fluorid-Zusatz zwar den Glykolyseprozess verhindert, jedoch eine Reihe anderer biochemischer Reaktionen in der Blutprobe in Gang gesetzt werden. Diese führen zu einem Unsicherheitsfaktor, der sich in einer hohen Standardabweichung der Werte niederschlug. Im Falle der selbst hergestellten heparinisierten Spritzen war kein derartiger Effekt nachweisbar. In beiden Systemen war die Stabilität des pH-Wertes über die Zeit gleich ausgeprägt. Somit kann von einer Äquivalenz der beiden Systeme bezüglich der Diagnostik des pH beim bovinen Neonaten ausgegangen werden. Der Vorteil der heparinisierten Spritzen liegt in der Tatsache begründet, dass die heparinisierten Spritzen einfach, schnell und kostengünstig herzustellen sind.

Bezüglich des Einflusses der Lagerungstemperatur konnten POULSEN und SURYNEK (1977) einen linearen Anstieg des pCO_2 in den bei Raumtemperatur gelagerten Blutproben über den gesamten Untersuchungszeitraum von 24 Stunden von im Mittel 14.7 ± 2.65 mmHg feststellen. Die bei 0 bis 4°C gelagerten Blutproben zeigten hingegen erst nach sechs bis sieben Stunden Lagerungsdauer einen schwachen Anstieg des pCO_2 , so dass nach 24 Stunden ein Anstieg von durchschnittlich 2.7 ± 2.40 mmHg zu verzeichnen war. In den hier vorliegenden Untersuchungsergebnissen konnte ein etwas anderer Verlauf festgestellt werden: Nach einem gemeinsamen, flachen Anstieg der pCO_2 -Werte in beiden Temperaturgruppen über die ersten drei Stunden stiegen die Werte der bei Raumtemperatur gelagerten Proben bis zur 12. Stunde der Lagerung um 18.17 ± 12.43 mmHg an, wohingegen die pCO_2 -Werte der eisgekühlten Proben um lediglich 3.72 ± 10.54 mmHg anstiegen. In einer anderen Studie konnte bei der Lagerung auf Eis ein statistisch signifikanter Anstieg nach neun Stunden Lagerungsdauer gezeigt werden, wobei sich die Differenz im gesamten

Untersuchungszeitraum von 24 Stunden auf durchschnittlich 4.7 ± 0.4 mmHg belief (SZENCI and BESSER, 1990). Demgegenüber stellten GOKCE et al. (2004) einen Abfall des Partialdruckes innerhalb der ersten 24 Stunden bei den eisgekühlt gelagerten Proben fest. Jedoch zeigten die bei Raumtemperatur gelagerten Proben in dieser Studie Übereinstimmungen mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie. In beiden Untersuchungen erfolgte ein signifikanter Anstieg der $p\text{CO}_2$ -Werte nach vier Stunden Lagerungsdauer. Interpretiert wird der Anstieg des $p\text{CO}_2$ -Levels über die Zeit von den Autoren übereinstimmend als Ausdruck der gesteigerten metabolischen Aktivität der oxidativen Glykolyse vornehmlich der Leukozyten, Thrombozyten und Retikulozyten. Aufgrund der Temperaturabhängigkeit der Enzymaktivität ist diese bei höheren Umgebungstemperaturen erhöht und resultiert in einer gesteigerten CO_2 -Produktion (POULSEN and SURYNEK, 1977; SZENCI and BESSER, 1990; GOKCE et al., 2004). Die dreifache Standardabweichung der intraseriellen Präzision des $p\text{CO}_2$ -Wertes wurde bei Lagerung auf Eis nach sechs Stunden überschritten, bei Lagerung bei Raumtemperatur bereits nach zwei Stunden. Daraus kann abgeleitet werden, dass die Proben bei den jeweiligen Lagerungsbedingungen maximal über diese Zeitspanne aufzubewahren sind, um in wissenschaftlichen Studien vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Aus klinischer Sicht sind Abweichungen von 5.90 mmHg nach einer zwölfstündigen Lagerung bei 4°C noch eher tolerierbar, als diejenigen nach einer Lagerung bei 18°C mit 9.73 mmHg nach sechs oder gar 21.22 mmHg nach 12 Stunden. Die Permeabilität der Gefäßwandung scheint auf den $p\text{CO}_2$ im Lagerungsverlauf einen Einfluss zu haben. Die $p\text{CO}_2$ -Werte der in kommerziellen Monovetten gelagerten Blutproben stiegen im Verlauf der Lagerungsdauer deutlich steiler und schneller an als diejenigen, welche in heparinisierten Spritzen gelagert wurden. Geht man davon aus, dass Kohlendioxid vom Ort der höheren Konzentration in der Blutprobe zum Ort der niedrigeren Konzentration in der Umgebungsluft diffundiert, ist anzunehmen, dass in den Monovetten dieser Austausch weniger leicht möglich ist. Damit würde das in der Blutprobe gebildete CO_2 besser konserviert und folglich könnte der Kohlendioxidpartialdruck steiler ansteigen an als in den heparinisierten Spritzen. Der Einfluss der Lagerungstemperatur auf den Verlauf des Sauerstoffpartialdruckes wird in der Literatur uneinheitlich beschrieben (POULSEN and SURYNEK, 1977; SZENCI and BESSER, 1990; GOKCE et al., 2004). Während in einer Studie bei einer Lagerung unter Eiskühlung ein signifikanter und bei Lagerung bei Raumtemperatur ein nicht signifikanter Anstieg im $p\text{O}_2$ über 24 Stunden verzeichnet wurde (GOKCE et al.,

2004), fiel in einer anderen Untersuchung der pO_2 in beiden Temperaturbereichen in der ersten Stunde leicht ab, um in den folgenden 47 Stunden auf einem annähernd konstanten Niveau zu stagnieren (POULSEN and SURYNEK, 1977). Gemäss SZENCI und BESSER (1990) kam es im Verlauf einer 24-stündigen Lagerung bei Eiskühlung zu einem leichten Anstieg des pO_2 . Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lassen ebenfalls einen initialen Anstieg des Partialdruckes der bei 4°C gelagerten Blutproben erkennen. Die pO_2 -Verlaufskurve der bei 18°C gelagerten Blutproben stieg langsamer, aber konstant im Verlauf der Lagerung an und kreuzte diejenige der auf Eis gelagerten Proben nach 180 Minuten. Eine mögliche Ursache für die steigenden Partialdrücke könnte der Bohr-Effekt sein. Durch einen sinkenden pH in einer Blutprobe reduziert sich die O_2 -Bindungskapazität des Hämoglobins. Ist dieser Effekt grösser als der Sauerstoffverbrauch der aeroben Glykolyse, kann es zu steigenden Werten im Verlauf der Lagerung kommen. Eine weitere Erklärung dieses Phänomens könnte eine Diffusion von O_2 durch die Plastikwand der Spritze sein. Auf diese zwei Mechanismen verweisen auch SZENCI und BESSER (1990). Allerdings lagen in der hier vorgestellten Untersuchung die pH-Werte der beiden Gruppen in den ersten 120 Minuten sehr eng zusammen, daher ist der Unterschied im pO_2 -Verlauf in dieser Zeitspanne möglicherweise nicht durch den Bohr-Effekt zu erklären. Somit könnte in diesem Zeitraum der bei höheren Umgebungstemperaturen intensivere aerobe Metabolismus einen vergleichsweise höheren Sauerstoffverbrauch bedingen, was zu einem schwächeren Anstieg des pO_2 in der bei Raumtemperatur gelagerten Gruppe in den ersten 120 Minuten führen könnte (LISS and PAYNE, 1993). Der anschliessende, deutlichere pH-Abfall in dieser Gruppe könnte dann über den Bohr-Effekt den deutlicheren Anstieg des pO_2 -Wertes im weiteren Verlauf hervorrufen (POULSEN and SURYNEK, 1977; SZENCI and BESSER, 1990). Problematisch bezüglich der Interpretation ist das Ansteigen des pO_2 -Wertes der eisgekühlten Proben über die dreifache Standardabweichung der intraseriellen Präzision bereits zum ersten Messzeitpunkt nach 20 Minuten. Allerdings ist die Abweichung bis zu 12 Stunden bei maximal 5.52 mmHg so gering, dass es für eine klinische Aussage des Ergebnisses in den meisten Fällen ausreichend ist. Eine Aussage aus den bei Raumtemperatur gelagerten Proben ist bis zwei Stunden nach Entnahme möglich.

Die Permeabilität der Monovetten scheint für O_2 geringgradig grösser zu sein als die der heparinisierten Spritzen. Während die Proben in den heparinisierten Spritzen einen höheren Ausgangswert für pO_2 aufwiesen, dann aber annähernd konstant waren, stiegen

diejenigen der in Monovetten gelagerten Blutproben kontinuierlich um gesamthaft 10.62 ± 7.9 mmHg an. Der höhere Ausgangsdruck in den heparinisierten Spritzen könnte die Folge einer grösseren Luftmenge im System als bei den Monovetten sein. Bei der Präparation der 2 ml-Spritzen mit Heparin wird der Konus der Spritze einige Male mit Luft aus der Umgebung gefüllt, während das Heparin durch die Stempelbewegungen in der Spritze verteilt wird. Zudem ist der Konus bis zum Befüllen der Spritze mit Blut nicht luftdicht verschlossen. Der höhere pO_2 -Anstieg in den Monovetten während der folgenden Lagerung könnte durch eine erhöhte Permeabilität der Plastikwand dieses Systems bedingt sein (PAERREGAARD et al., 1987; BEAULIEU et al., 1999).

In der vorliegenden Studie war ein signifikanter Einfluss der Lagerungstemperatur auf den Verlauf des Base Excess darstellbar. Ab einer Stunde Lagerungsdauer sank der Base Excess der bei Raumtemperatur gelagerten Proben deutlicher als derjenige der bei 4°C gelagerten Proben. Dies stimmt mit den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren überein (POULSEN and SURYNEK, 1977; SZENCI and BESSER, 1990), wobei in diesen Studien ein signifikanter Abfall des Base Excess ab sechs Stunden Lagerung verzeichnet wurde. In der vorliegenden Studie erreichte der Abfall bei Raumtemperatur die Signifikanzschwelle nach einer Lagerungsdauer von über drei Stunden. Grund für den stärkeren Abfall des Base Excess bei Lagerung der Blutproben bei Raumtemperatur ist höchstwahrscheinlich der deutlichere Abfall des pH in dieser Gruppe. Dieser wiederum kann auf die intensivere metabolische Aktivität der in der Blutprobe enthaltenen Erythrozyten mit einem höheren Anfall von Laktat und Pyruvat bei höheren Temperaturen zurückzuführen sein (LISS and PAYNE, 1993). POULSEN und SURYNEK (1977) weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass der Abfall des Base Excess deutlicher ausfällt als der Anstieg des L-Laktat im gleichen Zeitraum, was sie dem nicht messtechnisch erfassten Pyruvat zuschreiben.

Das Lagerungssystem scheint keinen relevanten Einfluss auf den Verlauf des Base Excess über die Dauer der Lagerung auszuüben. Mit durchschnittlich etwa 1 mmol/L Messwertdifferenz bewegten sich die beiden Kurven annähernd parallel im Verlauf der Lagerung. Somit können beide Systeme als äquivalent bezüglich der Analyse des Base Excess im Rahmen der Blutgasanalyse des bovinen Neonaten betrachtet werden, was auch aus der sehr guten Korrelation der beiden Systeme abgelesen werden kann.

Der Verlauf der HCO_3^- -Konzentration in Abhängigkeit von der Lagerungstemperatur zeigte in verschiedenen Studien einen stetigen Abfall über den Lagerungszeitraum

(POULSEN and SURYNEK, 1977; SZENCI and BESSER, 1990; GOKCE et al., 2004). Lediglich in der Untersuchung von SZENCI und BESSER (1990) bei asphyktischen Kälbern wurde dieser ab der sechsten Stunde wieder kompensiert. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigten ebenfalls einen tendenziellen Abfall der HCO_3^- -Werte. Dieser Abfall resultierte jedoch für die eisgekühlten Proben in einer maximalen Messwertdifferenz von 0.17 ± 5.66 mmol/L und für die bei Raumtemperatur gelagerten Proben von 2.06 ± 5.68 mmol/L über die 12 Stunden der Lagerung. Dieser kann damit als klinisch kaum relevant angesehen werden. Somit scheint der HCO_3^- -Gehalt der Probe keinen nennenswerten metabolischen Prozessen während der Lagerung unterworfen zu sein und kann über einen Zeitraum von 12 Stunden zur klinischen Beurteilung des Patienten herangezogen werden. Die dreifache Standardabweichung der intraserialen Präzision wurde für die bei 18°C gelagerten Proben ab der 12. Stunde der Lagerung überschritten. Die HCO_3^- -Konzentration der eisgekühlten Proben überschreitet die dreifache Standardabweichung der intraserialen Präzision im gesamten Lagerungszeitraum nicht.

Analog zu den Ergebnissen des Base Excess war auch der Einfluss des Lagerungssystems auf den Verlauf der HCO_3^- -Konzentration lediglich dadurch charakterisiert, dass die in Monovetten gelagerten Proben einen HCO_3^- -Wert auf einem etwa 1 mmol/L höheren Niveau mit konstantem Verlauf über die Lagerungsdauer aufwiesen. Somit sind auch bezüglich des Parameters HCO_3^- beide Systeme uneingeschränkt für die klinische Anwendung nutzbar.

Der Wert der Sauerstoffsättigung überschreitet bei keiner der beiden Umgebungstemperaturen während der Lagerung die dreifache Standardabweichung der intraserialen Präzision. Somit kann von einer klinischen Interpretierbarkeit dieses Wertes über den genannten Lagerungszeitraum bei beiden Temperaturbedingungen ausgegangen werden. Für den Parameter sO_2 wurde eine mässige Korrelation zwischen den Lagerungssystemen „Monovette“ und „heparinisierte Spritze“ festgestellt, was möglicherweise wiederum auf den Folgefehler der Berechnung des sO_2 -Wertes im i-STAT aus dem pO_2 -Wert zurückzuführen ist.

Bezüglich des Parameters TCO_2 wurde lediglich die Korrelation zwischen den aus Monovetten und heparinisierten Spritzen analysierten Werten errechnet. Diese ist als sehr gut einzustufen, woraus abgeleitet werden kann, dass in die klinische Interpretation die Werte aus sowohl in Monovetten als auch in heparinisierten Spritzen gelagerten Blutproben herangezogen werden können. Bei beiden Lagerungstemperaturen wurde

die dreifache Standardabweichung der intraseriellen Präzision über 12 Stunden Lagerung nicht überschritten, woraus gefolgert werden kann, dass der TCO_2 in den untersuchten Zeiträumen eine hohe Stabilität aufwies.

Charakteristisch für den Verlauf der L-Laktat-Konzentration in Abhängigkeit vom initialen pH-Wert der Blutprobe war der doppelt so hohe Ausgangswert der Gruppe der asphyktischen Kälber als derjenige der nicht-asphyktischen Probanden. Bei der weiteren Lagerung waren keine Einflüsse auf den Verlauf des konstant bleibenden L-Laktat-Wertes festzustellen. In den Proben der Gruppe der nicht-asphyktischen Kälber konnte ein geringgradiger Anstieg der L-Laktat-Konzentration ermittelt werden. Da die nicht-asphyktischen Probanden geringere pO_2 -Werte aufgewiesen als die asphyktischen Kälber, könnte die Ursache in einer möglichen Intensivierung der anaeroben Glykolyse bei tieferen pO_2 -Werten liegen. Ein anderer Erklärungsansatz wäre, dass bei nicht-asphyktischer Neonaten aufgrund des geringeren Energieverbrauchs unter der Geburt mehr Glukose im Blut vorhanden ist, welche zu L-Laktat umgewandelt werden kann.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von POULSEN und SURYNEK (1977) zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt der Lagerungstemperatur auf den Verlauf der L-Laktat-Konzentrationen. Die Autoren beschrieben eine Zunahme der L-Laktat-Konzentration im Blut von adulten Rindern von insgesamt 2.5 ± 0.58 mmol/L während 24 Stunden bei Lagerung bei Raumtemperatur und nahezu unveränderte Konzentrationen des L-Laktats bei Lagerung auf Eis. Diese Resultate können in der hier vorgestellten Studie vollumfänglich nachvollzogen werden: Während die L-Laktat-Konzentration der bei 4°C gelagerten Blutproben annähernd konstant auf einem Niveau von 11 mmol/L während der gesamten Lagerungsdauer lag, stieg der Wert der bei Raumtemperatur gelagerten Blutproben gesamthaft um 2.9 ± 3.64 mmol/L innerhalb einer Lagerungsdauer von 12 Stunden an. Diese Verlaufsunterschiede können über die vergleichsweise grössere Zunahme der anaeroben Glykolyse mit L-Laktat-Bildung und pH-Wert-Absenkung bei höheren Umgebungstemperaturen erklärt werden (POULSEN and SURYNEK, 1977; SZENCI and BESSER, 1990; GOKCE et al., 2004). Auf die von POULSEN und SURYNEK (1977) diskutierte Differenz der Base Excess-Veränderungen und des L-Laktat-Wertes wurde bei der Diskussion des Base Excess hingewiesen. Die stärkere Absenkung des Base Excess im Verhältnis zum L-Laktat ist gemäss den Autoren auf die nicht erfasste Pyruvatbildung zurückzuführen. Gesamthaft kann jedoch von einer klinischen Interpretierbarkeit der L-Laktat-Konzentration aus auf Eis gelagerten Blutproben über den gesamten Lagerungszeitraum ausgegangen werden.

Die dreifache Standardabweichung der intraseriellen Präzision, welche für die eisgekühlten Proben im gesamten Lagerungszeitraum nicht überschritten wurde, bestätigt dies. Für die Lagerung bei Raumtemperatur wird eine Lagerung von maximal zwei Stunden Dauer empfohlen, da ab der dritten Lagerungsstunde die dreifache Standardabweichung der intraseriellen Präzision überschritten wurde, auch wenn die Konzentrationen zu diesem Zeitpunkt immer noch eng beisammen lagen.

Ein Einfluss des Lagerungsgefäßes auf den Verlauf der L-Laktat-Konzentration über die Lagerungsdauer konnte aufgrund des deckungsgleichen Verlaufes der beiden Graphen nicht nachgewiesen werden. Somit können beide Systeme für die Analyse der L-Laktat-Konzentration aus Blutproben von bovinen Neonaten verwendet werden, was durch die sehr gute Korrelation der beiden Systeme bestätigt wird.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Untersuchung ein Einfluss der Lagerungstemperatur auf die Blutproben von neugeborenen Kälbern nachgewiesen werden. Für die bei 4°C gelagerten Proben kann - mit Ausnahme des Parameters pO_2 - von einer klinischen Aussagekraft der Blutgasparameter bei einer Lagerung von bis zu sechs Stunden nach der Entnahme ausgegangen werden. Anders stellt sich die Situation beim Parameter pO_2 dar. In diesem Fall lagen die Werte während der gesamten Lagerung über der dreifachen Standardabweichung der intraseriellen Präzision. Somit ist eine sofortige Messung nach der Entnahme der Blutprobe sinnvoll. Die hier vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass für die Lagerung der Blutgasproben bei Raumtemperatur der längstmögliche Zeitraum, innerhalb dem keiner der Parameter die dreifache Standardabweichung überschreitet, 120 Minuten sind. Dies entspricht einem Zeitraum, in dem in der Fahrpraxis der Transport einer Probe vom Ort der Entnahme zum analysierenden Gerät möglich ist. Falls die zu erwartende Transportdauer zur Analyse zwei Stunden überschreiten sollte, ist eine Kühlung auf Eis der zu untersuchenden venösen Blutproben zu empfehlen. Für diesen Fall sollte die Transportdauer sechs Stunden nicht überschreiten, wobei der Parameter pO_2 bei beiden Temperaturbedingungen auszunehmen ist, da er bereits nach 20 Minuten die dreifache Standardabweichung der intraseriellen Präzision überschritten hatte.

5.4 Postnatale Verläufe der Blutgasparameter

In Abhängigkeit vom initialen pH-Wert des Kalbes wurde dieses als asphyktisch oder nicht-asphyktisch eingestuft. Die asphyktischen Kälber mit einem $pH < 7.2$ wurden einer Behandlung mit Natriumbikarbonat unterzogen. Der resultierende pH-Verlauf

dieser Gruppe war daher charakterisiert durch einen deutlichen Anstieg des pH auf das Niveau der nicht-asphyktischen Probandengruppe innerhalb der ersten 20 Minuten post natum, was dem Behandlungszeitraum entsprach.

Die in der Literatur beschriebene postnatale leichtgradige Azidose auch vitaler Kälber konnte in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls festgestellt werden (WALSER und MAURER-SCHWEIZER, 1978). Der Mittelwert der nicht-asphyktischen Kälber lag mit 7.22 ± 0.06 direkt post natum sogar etwas tiefer als von anderen Autoren mit Werten von 7.25 angegeben (SCHLERKA et al., 1979). Die Angleichung an physiologische Werte erfolgte in der Untersuchung von MAURER-SCHWEIZER et. al (1977b) innerhalb von acht Stunden; in der vorliegenden Studie war dieses Niveau schon nach vier Stunden erreicht. Der initiale Wert der asphyktischen Kälber unmittelbar post natum lag mit 6.97 ± 0.12 in dem von anderen Autoren beschriebenen Bereich für initiale pH-Werte solcher Kälber, welcher von 6.8 (MÜLLING et. al. 1972; AMMANN et al., 1974) bis 7.0 (SZENCI et al., 1981) reichte.

Die initialen pH-Werte direkt post natum von vitaldepressiven (APGAR 4-6) und als lebensgefährdet (APGAR 0-3) eingestuften Kälbern lagen annähernd gleichauf bei Mittelwerten von 7.02 ± 0.18 respektive 6.99 ± 0.11 . Somit konnte die Differenzierung in drei unterschiedliche Vitalitätsklassen, wie sie im modifizierten APGAR-Scoring (APGAR, 1953; MÜLLING, 1977) durchgeführt wird, nicht mit korrespondierenden unterschiedlichen pH- Bereichen verknüpft werden. Dies wirft die Frage auf, ob durch die Einteilung in die drei Gruppen Kälber mit lebensbedrohlich tiefen pH-Werten von unter 7.00 fälschlicherweise lediglich als „vitaldepressiv“ eingestuft werden und somit eine eventuell nötige Behandlung nicht im vollen Umfang erfahren. Denkbar wäre in diesem Zusammenhang eine Vereinfachung der Unterteilung in die Kategorien „asphyktische Kälber“ und „lebensfrische Kälber“. Diese würde den Azidosegrad besser wiedergeben.

Die Dauer der Geburt hatte auf den initialen pH-Wert des Neonaten direkt post natum und dessen Verlauf einen erkennbaren Einfluss. In Übereinstimmung mit SZENCI (1985b) waren bei einem über sechs Stunden dauernden Geburtsverlauf signifikant tiefere pH-Werte festzustellen. Der Autor gab einen pH-Bereich von 6.95 – 7.00 für die Kälber aus dieser Gruppe an. In der hier vorgestellten Untersuchung lag der Mittelwert der zu dieser Probandengruppe gehörigen Kälber bei 6.86 ± 0.07 direkt post natum. Demgegenüber hatten die Kälber aus Geburten mit einer Dauer von bis zu sechs Stunden einen initialen pH-Wert von 7.20 ± 0.08 und lagen damit gleichauf mit Kälbern

aus Geburten, in denen die Extraktion direkt der Eröffnung der Allantoisblase gefolgt war. Die Tatsache, dass ab sechs Stunden nach Springen der Allantoisblase signifikant tiefere Blutgasverhältnisse beim zu entwickelnden Kalb zu erwarten sind, weist auf die klinische Relevanz dieser anamnestisch erfassbaren Einflussgrösse auf die Vitalität des Neonaten hin. Sie kann somit für die Entscheidung wichtig sein, wann in eine Geburt tierärztlich eingegriffen werden sollte.

Auch das Auftreten einer Dystokie wirkte sich auf den Verlauf des pH bei den Neugeborenen aus: Der Mittelwert der Kälber aus komplikationsbehafteten Geburten lag mit 7.01 ± 0.20 signifikant tiefer als derjenige der Probanden aus komplikationslosen Geburten mit 7.25 ± 0.07 . Erklärt werden kann dieses Phänomen mit der Pathophysiologie der Asphyxie, welche ihre Ursache in einer intrauterinen Beeinträchtigung des Gasaustausches zwischen Muttertier und Fetus hat (WALSER, 1990). Als Faktoren sind vor allem verlängerte Geburtsdauer infolge von Lage-Stellungs- und Haltungsanomalien des Fetus sowie eine uterine Durchblutungsstörung infolge einer *Torsio uteri* zu nennen (EIGENMANN et al., 1981), was mit den in der vorliegenden Studie festgestellten Dystokieursachen übereinstimmt.

Der in der Literatur weitgehend einheitlich beschriebene Abfall des pCO_2 post natum, welcher der einsetzenden Abatmung des CO_2 durch Aufnahme der physiologischen Lungenfunktion zugeschrieben wird, konnte in der vorliegenden Studie nachvollzogen werden (MOORE, 1969; AMMANN et al., 1974; WAIZENHOFER und MÜLLING, 1978a). Auch die hier ermittelten Werte nicht-asphyktischer Kälber lagen mit einem Mittelwert von 61.85 ± 9.07 mmHg im gleichen wie dem in der Literatur beschriebenen Bereich für lebensfrische Kälber direkt post natum. Angegeben werden Mittelwerte von 59.2 ± 7.8 mmHg (MAURER-SCHWEIZER et al., 1977a) bis 67.4 mmHg (MOORE, 1969). Der deutliche Abfall der Werte um 6.83 mmHg fand in der Gruppe der nicht-asphyktischen Kälber innerhalb der ersten 60 Lebensminuten statt, woraus auf eine rasche Kompensation des respiratorischen Anteils der neonatalen Azidose geschlossen werden kann (BLEUL et al., 2007). Die initialen pCO_2 -Werte der asphyktischen Kälber hatten einen Mittelwert von 73.925 ± 17.361 mmHg. Der höhere pCO_2 asphyktischer Kälber direkt nach der Geburt ist die Folge eines stärker eingeschränkten Gasaustauschs unter der Geburt als bei den nicht-asphyktischen Kälbern.

Der Effekt der Natriumhydrogenkarbonat-Infusion auf den pCO_2 wurde in mehreren Studien untersucht (BLECIC et al., 1991; BASIR et al., 1996; BACHOFNER, 2003). Die Frage war, ob die Natriumhydrogenkarbonat-Infusion in einer Erhöhung des pCO_2

im Sinne eines Anstiegs des respiratorischen Anteils der Azidose resultiert. BACHOFNER (2003) kommt zu dem Resultat, dass die Natriumhydrogenkarbonat-Infusion keine statistisch signifikante Erhöhung des $p\text{CO}_2$ von asphyktischen Kälbern zur Folge hat. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Autoren (BLECIC et al., 1991; BASIR et al., 1996) und konnte auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Der Abfall des $p\text{CO}_2$ -Wertes innerhalb der ersten 60 Minuten post natum, und somit 40 Minuten nach der Natriumhydrogenkarbonat-Applikation, erfolgte in der Gruppe der asphyktischen Kälber gleichsinnig zu dem der Probandengruppe ohne Asphyxie. Er erreichte nach 40 Minuten ein Niveau, welches nur geringfügig über dem der unbehandelten Gruppe lag.

Wie schon beim pH diskutiert, fiel auch beim $p\text{CO}_2$ das ähnliche Niveau der initialen Mittelwerte der beiden gemäss APGAR-Score (APGAR, 1953; MÜLLING, 1977) als vitaldepressiv (APGAR 4-6) oder lebensgefährdet (APGAR 0-3) definierten Probandengruppen direkt post natum auf, wobei allerdings im weiteren Verlauf doch Differenzen zwischen den beiden Probandengruppen ersichtlich waren. Während die als lediglich vitaldepressiv eingestuften Kälber offensichtlich in der Lage waren, innerhalb der ersten 40 Lebensminuten durch verstärkte Abatmung von CO_2 ihren $p\text{CO}_2$ dem der lebensfrischen Kälber anzugleichen, war dieser Prozess bei den als lebensgefährdet definierten Kälbern (APGAR 0-3) im Untersuchungszeitraum von 60 Minuten noch nicht abgeschlossen. Damit stellt sich die Frage, ob bei diesen Kälbern von einer relevanten Dysfunktion der Ventilation ausgegangen werden muss oder ob die Akkumulation des CO_2 in der Peripherie des initial asphyktischen Organismus so stark ist, dass dessen Ausgleich längere Zeitspannen erfordert. Aufgrund der fehlenden Differenz im Ausgangswert der Gruppen der vitaldepressiven und der lebensgefährdeten Kälber kann in diesem Zusammenhang nicht von einer befriedigenden Korrelation zwischen klinischem Bild und aktuellem $p\text{CO}_2$ -Wert unmittelbar post natum gesprochen werden. Auch MAURER-SCHWEIZER und WALSER (1977b) stellten bei diesem Parameter, ebenso wie eine humanmedizinische Studie (SOERGEL et al., 1970), keine Korrelation zum APGAR-Wert (APGAR, 1953; MÜLLING, 1977) fest.

Der initiale $p\text{O}_2$ im venösen Blut der nicht-asphyktischen und der asphyktischen Kälber zeigte eine interessante Differenz. Während die nicht-asphyktischen Kälber einen $p\text{O}_2$ -Mittelwert von 19.30 ± 7.18 mmHg direkt post natum aufwiesen, welcher im Verlauf des Untersuchungszeitraumes einen moderaten Anstieg aufwies, lag der Mittelwert der

asphyktischen Kälber direkt post natum mit 27.50 ± 5.45 deutlich höher und endete auf dem Niveau der anderen Gruppe. Auch in anderen Untersuchungen wurde diese Differenz beschrieben (SCHLERKA et al., 1979; BLEUL et al., 2007). Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Beobachtung ist in der effektiveren Stimulation der Chemorezeptoren, welche die Atmung koordinieren, durch den höheren $p\text{CO}_2$ der azidotischen Kälber zu suchen. Die derart forcierte Atmung könnte bei den azidotischen Probanden bis zum ersten Entnahmezeitpunkt ausgereicht haben, um einen höheren $p\text{O}_2$ im Verhältnis zu den nicht-asphyktischen Probanden zu generieren (BLEUL et al., 2007).

Bezüglich des Einflusses der Geburtsdauer auf den Sauerstoffpartialdruck zeigten die drei Probandengruppen deutlichere Differenzen in ihrem $p\text{O}_2$ direkt post natum als bei den oben genannten Parametern. Die Kälber, bei denen die Geburt direkt nach Eröffnung der Allantoisblase stattgefunden hatte, zeigten die tiefsten $p\text{O}_2$ -Werte direkt post natum. Im weiteren Verlauf der Untersuchung allerdings zeigte sich ein deutlicher Anstieg des $p\text{O}_2$ innerhalb der ersten 20 Minuten post natum, der bei den Probanden dieser Gruppe in einer prompt einsetzenden Ventilation begründet sein könnte. Dieser Anstieg fiel in den anderen beiden Gruppen deutlich schwächer aus, was sowohl auf die schon initial höheren $p\text{O}_2$ -Werte als auch auf den erhöhten Sauerstoffverbrauch in der Peripherie aufgrund einer grösseren peripartal entstandenen Sauerstoffschuld in diesen Gruppen zurückzuführen sein mag (BLEUL et al., 2007).

Der Zusammenhang zwischen der klinischen Beurteilung der Probanden gemäss APGAR-Score (APGAR, 1953; MÜLLING, 1977) und dem Verlauf des Base Excess war auch hier auffällig. Es bestanden annähernd gleich tiefe Ausgangsmittelwerte der Gruppen „APGAR 0-3“ und „APGAR 4-6“ direkt post natum. Dieser könnte wiederum als Ausdruck einer mässigen Korrelation zwischen der klinischen Beurteilung und dem effektiven Grad des metabolischen Anteils der Azidose zu deuten sein. Lediglich das Überschreiten des Base Excess nach der Natriumbikarbonat-Infusion bei asphyktischen Probanden auf einen Mittelwert von über $+10.0 \text{ mmol/L}$ nach 20 Minuten lässt die beiden Gruppen voneinander differenzieren. Da die Blutprobe im Anschluss an die Infusion genommen wurde, könnte eine Umverteilung des Natriumbikarbonats in die peripheren Gewebe noch nicht vollständig abgeschlossen worden sein. Unter Umständen könnte auch die noch bestehende Kreislaufzentralisation im asphyktischen Organismus diese verzögern.

Bezüglich des Einflusses der Geburtsdauer auf den Verlauf des Base Excess post natum lässt sich festhalten, dass aus Geburten von über sechs Stunden Dauer ein tieferer Mittelwert von -9.60 ± 10.26 mmol/L direkt post natum als aus kürzeren Geburten resultierte. SZENCI (1985b) erhielt in dieser Gruppe Base Excess-Werte zwischen - 13 und - 14 mmol/L, allerdings dauerten die Geburten zwischen acht und 18 Stunden. Ein Geburtsverlauf von unter sechs Stunden Dauer hingegen schien sich nicht auf den metabolischen Anteil des Säure-Basen-Haushaltes des Neonaten auszuwirken. In der hier vorgestellten Studie lag der Verlauf in dieser Gruppe annähernd mit dem der sofort entwickelten Kälber gleichauf und wies einen initialen Mittelwert von weniger als -5 mmol/L zum Zeitpunkt der Geburt auf. Auch SZENCI (1985b) gibt für Kälber aus Geburten von 30 bis 60 Minuten Dauer einen Base Excess von -1.9 ± 2.2 mmol/L an.

Dystokien führten zu einem deutlich tieferen Mittelwert post natum mit -11.25 ± 11.03 mmol/L als bei Kälbern aus komplikationslosen Geburten mit einem Mittelwert von -0.73 ± 3.14 mmol/L. Diese Differenz ist wiederum auf den reduzierten Sauerstoffaustausch zwischen Muttertier und Fetus während der Dystokie zurückzuführen, der eine Hypoxie und Hyperkapnie im Blut des Fetus bedingen kann. Die daraufhin einsetzende Sauerstoffsparschaltung resultiert in einer gesteigerten anaeroben Glykolyse (SALING, 1966). In deren Folge kommt es zu einer Akkumulation von Laktat und Pyruvat und damit zu einem Absinken der Blutpufferkapazität und einer Zunahme des Basendefizites (WALSER und MAURER-SCHWEIZER, 1978).

Die Konstanz des Verlaufes der HCO_3^- -Konzentration in der Gruppe der nicht-asphyktischen Kälber sowie das Niveau dieser HCO_3^- -Werte bei den folgenden Messungen entspricht den in der Literatur gemachten Angaben über die HCO_3^- -Konzentrationen lebensfrischer Kälber (MAURER-SCHWEIZER et al., 1977b; SCHLERKA et al., 1979). Die Verlaufskurve der asphyktischen Probanden wird wiederum stark durch die erfolgte Behandlung geprägt. Es ist jedoch nach dem behandlungsbedingten starken Anstieg der HCO_3^- -Konzentration ein deutlicher Abfall der HCO_3^- -Werte zu verzeichnen, was auf einen eher kurzfristigen Effekt der Natriumhydrogenkarbonat-Infusion schliessen lässt (BACHOFNER, 2003).

Auf den Zusammenhang zwischen der HCO_3^- -Konzentration und der klinischen Beurteilung nach APGAR (APGAR, 1953; MÜLLING, 1977) sowie zum Geburtsverlauf sind aufgrund des nahezu deckungsgleichen Kurvenverlaufes sinngemäss die zum Base Excess gemachten Aussagen zu beziehen.

Der Verlauf des sO_2 in Abhängigkeit vom initialen pH-Wert direkt post natum liess für die nicht-asphyktischen Kälber einen Anstieg der Werte erkennen, was mit den Angaben von anderen Autoren übereinstimmt (MAURER-SCHWEIZER et al., 1977b; SCHLERKA et al., 1979). Allerdings war das Niveau der Werte in der vorliegenden Untersuchung deutlich tiefer bei einem Mittelwert von 25.40 ± 13.68 % direkt post natum als bei MAURER-SCHWEIZER et. al. (1977b) mit 49.6 ± 12.5 % und SCHLERKA et. al. (1979) mit 35.67 ± 10.29 % zum gleichen Zeitpunkt. Der Mittelwert direkt nach der Geburt lag bei den asphyktischen Probanden bei 22.60 ± 10.53 %. Der deutliche Anstieg der sO_2 -Werte innerhalb von 20 Minuten post natum mit einem Mittelwert von 44.00 ± 13.08 %, der nur in der Gruppe der asphyktischen Kälber festzustellen war, ist mit dem Anstieg des pO_2 im gleichen Zeitraum vergleichbar.

Charakteristisch für den Verlauf der L-Laktat-Konzentration in Abhängigkeit vom pH-Wert direkt post natum war das initial hohe Niveau der Werte in der Gruppe der asphyktischen Kälber mit einem Mittelwert von 14.35 ± 5.47 mmol/L. Die Konzentrationen der nicht-asphyktischen Kälber bewegten sich zu diesem Zeitpunkt um einen Mittelwert von 4.05 ± 1.53 mmol/L. Als Gründe hierfür sind sicher die durchschnittlich längere Geburtsdauer und die höhere Rate an Schweregeburten zu nennen, welche in der Gruppe der asphyktischen Kälber zu einer vermehrten anaeroben Glykolyse mit erhöhter L-Laktatproduktion geführt haben. Die L-Laktat-Konzentration der vitalen Kälber lag etwas höher als die in der Literatur angegebenen Werte von 3.11 ± 0.28 mmol/L (KONA, 1970) respektive 3.71 mmol/L (WAIZENHOFER und MÜLLING, 1978b). Andere Autoren beschrieben für vitale Kälber Mittelwerte von 5.47 ± 1.85 mmol/L (MOORE, 1969) beziehungsweise 6.79 ± 2.62 mmol/L (ADAMS et al., 1995) direkt post natum. Diese Konzentrationen entsprechen den Mittelwerten aus der 60 Minuten dauernden Studie mit 6.99 ± 2.53 mmol/L. In den Untersuchungen von KÜHNE et al. (1987) wurde in der Gewichtsklasse der Kälber über 40 kg Körpergewicht ebenfalls ein Mittelwert von über 6 mmol/L erreicht. Zudem wurde in einer anderen Untersuchung ein Mittelwert von 6.9 ± 1.0 mmol/L für Kälber aus erschwerten Geburten angegeben (KONA, 1970). Diese Werte sowie das Ergebnis von SZENCI (1985b), dass die L-Laktat-Werte von Kälbern aus Schweregeburten in etwa doppelt so hoch wie die von Kälbern aus komplikationslosen Geburten seien, wurden in der hier vorgestellten Untersuchung sogar noch übertroffen. Die Mittelwerte der asphyktischen Kälber waren in der Verlaufsuntersuchung über 72 Stunden mehr als dreimal so hoch wie diejenigen der nicht-asphyktischen Kälber.

Aus den Datensätzen der über 72 Stunden dauernden Untersuchung ging zudem hervor, dass ein Angleichen der Konzentration der Gruppe der asphyktischen Kälber an das Wertenniveau der nicht-asphyktischen Kälber zum Zeitpunkt 48 Stunden post natum erfolgte. Die Konzentration des L-Laktats betrug zu diesem Zeitpunkt in beiden Gruppen um 1.2 mmol/L (Gruppe „asphyktische Kälber“: 1.23 ± 0.28 mmol/L; Gruppe „nicht-asphyktische Kälber“: 1.27 ± 0.84 mmol/L). Die L-Laktat-Werte der nicht-asphyktischen Kälber fielen kontinuierlich von einem Ausgangswert von 4.05 ± 1.53 mmol/L ab. Dabei lagen die Werte ab 12 Stunden post natum unter 2 mmol/L. Der in dieser Untersuchung festgestellte Durchschnittswert zum Zeitpunkt 24 Stunden post natum von 1.45 ± 0.43 mmol/L für die genannte Gruppe stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein (KONA, 1970; KÜHNE et al., 1987). Ihren Untersuchungen zufolge erfolgte die Angleichung an die Konzentrationen adulter Rinder mit 1-2 mmol/L erst im Laufe der folgenden sieben Lebenstage. Dies steht im Gegensatz zu der hier vorgestellten Studie, da Werte unter 2 mmol/L sowohl bei asphyktischen, behandelten, als auch bei nicht-asphyktischen Kälbern innerhalb von 48 beziehungsweise 12 Stunden erfolgte.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen der klinischen Beurteilung der Probanden nach APGAR (APGAR, 1953; MÜLLING, 1977) und dem Ausmass der metabolischen L-Laktat-Azidose ist festzuhalten, dass im Gegensatz zu den Parametern pH und pCO_2 hier eine Entsprechung der initialen L-Laktat-Werte direkt post natum mit der klinischen Beurteilung erkennbar war. So hatten die Kälber, die als lebensgefährdet (APGAR 0-3) eingestuft wurden, tatsächlich mit einem Mittelwert von 15.2 ± 6.37 mmol/L eine ausgeprägtere L-Laktat-Azidose als diejenigen, welche als vitaldepressiv (APGAR 4-6) beurteilt wurden. Deren Mittelwert lag bei 13.68 ± 5.06 mmol/L. Die als lebensfrisch (APGAR 7-8) klassifizierten Probanden wiesen im gesamten 60-minütigen Untersuchungszeitraum einen annähernd konstanten L-Laktat-Wert um 7.0 mmol/L auf. Zum Zeitpunkt 60 Minuten post natum hatten sich die Werte der beiden erstgenannten Gruppen auf dem Niveau von 13.70 mmol/L vereinigt und lagen somit immer noch auf einem etwa doppelt so hohem Wertenniveau wie diejenigen der Gruppe der lebensfrischen Kälber.

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen während des Geburtsverlaufes und der Entwicklung einer L-Laktat-Azidose liess sich eindeutig herstellen. Während Neonaten aus komplikationsbehafteten Geburten einen Mittelwert von 13.33 ± 7.22 mmol/L direkt nach der Entwicklung aufwiesen, lag die mittlere

Konzentration der Kälber aus komplikationslosen Geburten bei 4.42 ± 1.89 mmol/L direkt post natum. Somit wurde von den Kälbern der erstgenannten Gruppe eine mehr als dreimal so hohe Konzentration im Vergleich zu den Kälbern aus komplikationslosen Geburten erreicht. Das Angleichen der Werte auf einem Niveau von 1.30 mmol/L erfolgte zum Zeitpunkt 12 Stunden post natum. Hiermit kann nochmals die aus der Pathophysiologie der neonatalen Azidose abgeleitete Vermutung bestätigt werden, dass Dystokien, als auslösendes Moment einer sich entwickelnden Azidose, eine Akkumulation von L-Laktat im neonatalen Organismus zur Folge haben können (WALSER und MAURER-SCHWEIZER, 1978; SALING, 1966).

6. LITERATURVERZEICHNIS

- ADAMS, R., F. B. GARRY, M. D. HOLLAND and K. G. ODDE (1995): Clinicopathological measurements in newborn beef-calves experiencing mild-to-moderate degrees of dystocia. *Agri-Practice* 16, 5-11.
- AMMANN, H., M. BERCHTOLD und F. SCHNEIDER (1974): Blutgas- und Säuren-Basen-Verhältnisse bei normalen und asphyktischen Kälbern. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 87, 66-68.
- ANDERSEN, O. S. (1961): Sampling and storing of blood for determination of acid-base status. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 13, 196-204.
- APGAR, V. (1953): A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr. Res. Anesth. Analg.* 32, 260-267.
- ASSAL, A. N., J. ARNBJERG and J. S. P. OULSEN (1978a): Acid-base status of canine blood during storage. *Nord. Vet. Med.* 30, 345-353.
- ASSAL, A. N., I. J. CHRISTIANSEN and J. S. POULSEN (1980a): Acid-base status of porcine blood during storage. *Nord. Vet. Med.* 32, 9-16.
- ASSAL, A. N., O. R. JEPSEN and J. S. POULSEN (1980b): Acid-base status of mink blood during storage. *Nord. Vet. Med.* 32, 1-8.
- ASSAL, A. N. and J. S. POULSEN (1978b): Acid-base status of equine blood during storage. *Nord. Vet. Med.* 30, 354-363.
- BACHOFNER, C. (2003): Die Behandlung metabolischer Azidosen bei neugeborenen Kälbern mit Carbicarb. Dissertation, Universität Zürich.
- BAIER, W. und K. WALSER (1971): Perinatale Mortalität beim Rind. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 78, 84-87.

- BASIR, M. A., J. BHATIA, D. S. BRUDNO and L. I. KLEINMANN (1996): Effects of Carbicarb and sodium bicarbonate on hypoxic lactic acidosis in newborn pigs. *J. Investig. Med.* 44, 70-74.
- BEAULIEU, M., Y. LAPOINTE and B. VINET (1999): Stability of PO₂, PCO₂, and pH in fresh blood samples stored in a plastic syringe with low heparin in relation to various blood-gas and hematological parameters. *Clin. Biochem.* 32, 101-107.
- BERG, D. und J. DORRLER (1969): Das Verhalten des Säure-Basen-Haushalts am ersten Lebenstag unter besonderer Berücksichtigung der ersten Lebensminuten. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 29, 980-994.
- BERGLUND, B., L. STEINBOCK and M. ELVANDER (2003): Causes of stillbirth and time of death in Swedish Holstein calves examined post mortem. *Acta. Vet. Scand.* 44, 111-120.
- BLECIC, S., D. DE BACKER, M. DELEUZE, J. L. VACHIERY and J. L. VINCENT (1991): Correction of metabolic acidosis in experimental CPR: a comparative study of sodium bicarbonate, carbicarb, and dextrose. *Ann. Emerg. Med.* 20, 235-238.
- BLEUL, U. (1998): Hämatologische Verlaufsuntersuchungen bei Rindern intra und post partum - gleichzeitig eine Überprüfung des Hämatologieanalyzesystems Cell-Dyn 3500. Dissertation, Justus-Liebig-Universität Giessen.
- BLEUL, U. (2007): Peripartales Monitoring des Rinderfetus und Konsequenzen für die Therapie der Asphyxie. Habilitation, Universität Zürich.
- BLEUL, U., B. LEJEUNE, S. SCHWANTAG and W. KÄHN (2007): Blood gas and acid-base analysis of arterial blood in 57 newborn calves. *Vet. Rec.* 161, 688-691.
- BLEUL, U. and W. KÄHN (2008): Monitoring the bovine fetus during stage II of parturition using pulse oximetry. *Theriogenology* 69, 302-311.

- BLEUL, U., S. SCHWANTAG and W. KÄHN (2008): Blood gas analysis of bovine fetal capillary blood during stage II labor. *Theriogenology* 69, 245-251.
- BONDE-PETERSEN, F. and J. SIGGAARD-ANDERSEN (1974): Physical performance capacity in patients with dysbasia arteriosclerotica. V. Physical performance capacity and flow capacity in the single legs as a limiting factor in two-leg exercise tests. *Scand. J. Rehabil. Med.* 6, 41-45.
- CLARK, L. (1956): Monitor and control of blood and tissue oxygen tensions. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 2, 41-56.
- EICHLER-STEINHAUFF, H.-J. (1977). Untersuchungen über den aktuellen pH-Wert und die Blutgasverhältnisse im venösen Blut von Kälbern während des Geburtsablaufes. Dissertation, Freie Universität Berlin.
- EIGENMANN, U. J., E. GRUNERT und E. BORN (1981): Untersuchungen über den Einfluss der Schnittenbindung auf den Säurebasenhaushalt sowie die Plasmaglukosekonzentration neugeborener Kälber. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 88, 433-437.
- FISCHER, W. M. Und W. TOUSSAINT (1963): Über den Säurebasenhaushalt bei Neugeborenen: Untersuchungen in den ersten Lebensminuten. *Arch. Gynakol.* 199, 182-198.
- FOSTER, J. M. and M. L. TERRY (1967): Studies on the energy metabolism of human leukocytes. I. Oxidative phosphorylation by human leukocyte mitochondria. *Blood* 30, 168-175.
- FRIEDLI, U. (1965): Häufigkeit der einzelnen Geburtsstörungen beim Rind unter schweizerischen Praxisverhältnissen. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 107, 497-532.
- GOKCE, G., M. CITIL, V. GUNES and G. ATALAN (2004): Effect of time delay and storage temperature on blood gas and acid-base values of bovine venous blood. *Res. Vet. Sci.* 76, 121-127.

- GREENBAUM, R., J. F. NUNN, C. PRYS-ROBERTS and G. R. KELMAN (1967): Metabolic changes in whole human blood (in vitro) at 37 degrees C. *Respir. Physiol.* 2, 274-282.
- GROSENBAUGH, D. A., J. E. GADAWSKI and W. W. MUIR (1998): Evaluation of a portable clinical analyzer in a veterinary hospital setting. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 213, 691-694.
- GRÜNDER, H. D. und M. STÖBER (2002). *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. 5. Aufl. Hrsg. G. Dirksen. Blackwell Verlag, Wien.
- HASKINS, S. C. (1977): Sampling and storage of blood for pH and blood gas analysis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 170, 429-433.
- HELD, T. (1983). *Klinische und blutgasanalytische Untersuchungen bei kalbenden Rindern und deren Feten*. Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover.
- HERFEN, K. (1997). *Überprüfung verschiedener Therapiemodelle bei der neonatalen Atemdepression des Kalbes unter Berücksichtigung klinischer und blutgasanalytischer Vitalitätskriterien*. Dissertation, Universität Giessen.
- HERFEN, K. und H. BOSTEDT (1999): Zum Säure-Basen-Status bei neugeborenen Kälbern in den ersten Lebenstagen unter Berücksichtigung differenter Vitalitätssituationen. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 112, 166-171.
- HIGGINS, C. (2007): The use of heparin in preparing samples for blood-gas analysis. *MLO. Med. Lab. Obs.* 39, 16-20.
- HOPPER, K., M. L. REZENDE and S. C. HASKINS (2005): Assessment of the effect of dilution of blood samples with sodium heparin on blood gas, electrolyte, and lactate measurements in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 66, 656-660.

- HUTCHISON, A. S., S. H. RALSTON, F. J. DRYBURGH, M. SMALL and I. FOGELMAN (1983): Too much heparin: possible source of error in blood gas analysis. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 287, 1131-1132.
- IZQUIERDO-ALONSO, J. L. and G. J. M. RODRIGUEZ (1994): Temperature in the stability of blood gases. *Chest* 105, 1904.
- KONA, E., J. KACMARIK, A. SEVECİK und J. ELECKO (1970): Einfluss der milden Asphyxie neugeborener Kälber auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel in den ersten Stunden nach der Geburt. *Fortpflanzung Haustiere* 6, 152-159.
- KROKAVEC, M., K. SIMO and A. MARTINKO (1987): Changes in the acid-base equilibrium in cattle in relation to the time intervals between sampling and study under field conditions. *Vet. Med. (Praha)* 32, 145-150.
- KÜHNE, S., E. KOLB, G. GRÜNDEL, K. NESTLER, C. SCHINEFF und U. SCHMIDT (1987): Untersuchungen über den Hämatokritwert und den Hämoglobingehalt des Blutes sowie den Gehalt an Gesamtprotein, freien Fettsäuren, Glukose, Laktat, Ca, Mg, Na, K, Pa, Fe, Fe-Bindungskapazität, Cu und Zn im Blutplasma von neugeborenen Kälbern sowie bei den Muttertieren unmittelbar nach der Geburt. *Arch. Exper. Vet. Med. Leipzig* 43, 261-277.
- LISS, H. P. and C. P. PAYNE, JR. (1993): Stability of blood gases in ice and at room temperature. *Chest* 103, 1120-1122.
- LOONEY, A. L., J. LUDDERS, H. N. ERB, R. GLEED and P. MOON (1998): Use of a handheld device for analysis of blood electrolyte concentrations and blood gas partial pressures in dogs and horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 213, 526-530.
- LÖSCHER, W., F. R. UNGEMACH und R. KROKER (2006): *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*, Paul Parey Verlag.
- MACK, B., Ed. (1980): *Physiologisch-chemische Grundlagen zum Säure-Basen-Gehalt und der Blutgasanalyse*. GIT Verlag, Darmstadt.

- MADIEDO, G., R. SCIACCA, L. HAUSE and E. SASSE (1982): Use of syringes containing dry (lyophilized) heparin in sampling blood for pH measurement and blood-gas analysis. *Clin. Chem.* 28, 1727-1729.
- MAHONEY, J. J., J. A. HARVEY, R. J. WONG and A. L. VAN KESSEL (1991): Changes in oxygen measurements when whole blood is stored in iced plastic or glass syringes. *Clin. Chem.* 37, 1244-1248.
- MAURER-SCHWEIZER, H. und K. WALSER (1977a): Azidose und klinischer Zustand bei asphyktischen Kälbern. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 90, 364-366.
- MAURER-SCHWEIZER, H. und K. WALSER (1977b): Azidose und klinischer Zustand bei asphyktischen Kälbern. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 90, 369-371.
- MAURER-SCHWEIZER, H., U. WILHELM und K. WALSER (1977a): Blutgas- und Säure-Basen-Verhältnisse bei lebensfrischen Kaiserschnittkälbern in den ersten 24 Lebensstunden. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 90, 215-218.
- MAURER-SCHWEIZER, H., U. WILHELM und K. WALSER (1977b): Blutgas- und Säure-Basen-Verhältnisse bei lebensfrischen Kaiserschnittkälbern in den ersten 24 Lebensstunden. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 90, 192-196.
- McDONALD, R. (2008): Zeitnahe Bewertung der gesamten Messabweichung. *MTA Dialog* 4, 258-261.
- MEE, J. F. (2008): Newborn dairy calf management. *Vet. Clin. North. Am. (Food. Anim. Pract.)* 24, 1-17.
- MEYER, C. L., P. J. BERGER, K. J. KOEHLER, J. R. THOMPSON and C. G. SATTLER (2001): Phenotypic trends in incidence of stillbirth for Holsteins in the United States. *J. Dairy. Sci.* 84, 515-523.

- MOORE, W. E. (1969): Acid-base and electrolyte changes in normal calves during the neonatal period. *Am. J. Vet. Res.* 30, 1133-1138.
- MÜLLER-PLATHE, O., J. GINZBOURG and S. RUDOLPH (1997): Evaluation of the i-STAT portable blood gas and electrolyte analyser. *J. Lab. Med.* 21, 325-331.
- MÜLLING, M. (1977): Asphyxie des neugeborenen Kalbes. *Prakt. Tierarzt* 58, 78-80.
- MÜLLING, M., H.-J. HENNING und CH. MARCKS (1972): Aktuelle pH-Werte im Blut neugeborener Kälber. *Tierärztliche Umschau* 27, 180-181.
- MÜLLING, M., H. WAIZENHÖFER und B. BRATTIG (1979): Glucose-, Laktat- und pH akt. -Werte bei Kühen und Kälbern während und unmittelbar nach der Geburt. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 92, 111-117.
- MURTHY, J. N., J. M. HICKS and S. J. SOLDIN (1997): Evaluation of i-STAT portable clinical analyzer in a neonatal and pediatric intensive care unit. *Clin. Biochem.* 30, 385-389.
- N.N. (2007): Siemens Diagnostics Manual.
- N.N. (2008): Abbott Diagnostics Manual.
- NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS (1994): Definitions of quantities and conventions related to blood pH and gas analysis. NCCLS Document C12-A. Villanova (PA).
- NAYLOR, J. M. and G. W. FORSYTH (1986): The alkalinizing effects of metabolizable bases in the healthy calf. *Can. J. Vet. Res.* 50, 509-516.
- PAERREGAARD, A., C. N. NICKELSEN, L. BRANDI and G. E. ANDERSEN (1987): The influence of sampling site and time upon umbilical cord blood acid-base status and PO₂ in the newborn infant. *J. Perinat. Med.* 15, 559-563.

- PEIRO, J. R., A. S. BORGES, R. C. GONCALVES and L. C. MENDES (2010): Evaluation of a portable clinical analyzer for the determination of blood gas partial pressures, electrolyte concentrations, and hematocrit in venous blood samples collected from cattle, horses, and sheep. *Am. J. Vet. Res.* 71, 515-521.
- PICANDET, V., S. JEANNERET and J. P. LAVOIE (2007): Effects of syringe type and storage temperature on results of blood gas analysis in arterial blood of horses. *J. Vet. Intern. Med.* 21, 476-481.
- POULSEN, J. S. and J. SURYNEK (1977): Acid-base status of cattle blood. Sampling and storing. *Nord. Vet. Med.* 29, 271-283.
- RICHTER, B. (2005): Prognostische Aussagekraft arterieller gegenüber venöser Blutgasparameter im wiederholten Messrhythmus hinsichtlich des Schweregrades des neonatalen Atemnotsyndroms beim Kalb. Dissertation, Justus-Liebig-Universität, Giessen.
- BERCHTOLD, M. und P. RÜSCH (1993): Die geburtshilfliche Untersuchung beim gestörten Geburtsvorgang. In: J. RICHTER, R. GÖTZE: Tiergeburtshilfe. 4. Aufl. Hrsg. E. Grunert, K. Arbeiter Verlag Paul Parey, Berlin.
- ROSCHER, K., A. MORITZ und K. FAILING (2007): Eignung des portablen Blutgasanalysegeräts OPTI-CCA zur Untersuchung arterieller Blutproben des Pferdes. *Tierärztl. Prax.* 35, 126-131.
- SALING, E. (1966): Die O₂-Sparschaltung des fetalen Kreislaufes. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 26, 412-419.
- SCHLERKA, G., W. PETSCHENIG und J. JAHN (1979): Untersuchungen über die Blutgase, den Säure-Basen-Haushalt, Elektrolytgehalt, einige Enzyme und Inhaltsstoffe im Blut neugeborener Kälber. *Dtsch. Tierärztl. Wochenschr.* 86, 95-100.

- SCHNEIDER, J., R. DUDZIAK, K. WESTPHAL und J. VETTERMANN (1997): Der i-STAT Analyzer. Ein neues, tragbares Gerat zur Bedsidebestimmung des Hämatokrits, der Blutgase und Elektrolyte. *Anaesthesist* 46, 704-714.
- SCHUIJT, G. and M. A. TAVERNE (1994): The interval between birth and sternal recumbency as an objective measure of the vitality of newborn calves. *Vet. Rec.* 135, 111-115.
- SEVERINGHAUS, J. W. (1968): Measurements of blood gases: PO₂ and PCO₂. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 148, 115-132.
- SOERGEL, W., M. MARCOTTY, U. PHILIPP, W. REHRMANN und H. J. RUOFF (1970): Klinischer Status praesens und postpartale Blutgasanalyse des Neugeborenen. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 30, 1083-1088.
- STEINMETZ, H. W., R. VOGT, S. KASTNER, B. RIOND and J.-M. HATT (2007): Evaluation of the i-STAT portable clinical analyzer in chickens (*Gallus gallus*). *J. Vet. Diagn. Invest.* 19, 382-388.
- STOLL, W. (1975): Die primäre Reanimation des Neugeborenen. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 64, 1574-1582.
- SZENCI, O. (1982): Correlations between muscle tone and acid-base balance in newborn calves: experimental substantiation of a simple new score system proposed for neonatal status diagnosis. *Acta. Vet. Acad. Sci. Hung.* 30, 79-84.
- SZENCI, O. (1985a): Role of acid-base disturbances in perinatal mortality of calves. *Acta. Vet. Hung.* 33, 205-220.
- SZENCI, O. (1985b): Influence of the mode and timing of calving assistance on the acid-base balance of dam and newborn calf. *Acta. Vet. Hung.* 33, 199-204.
- SZENCI, O. and T. BESSER (1990): Changes in blood gas and acid-base values of bovine venous blood during storage. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 197, 471-474.

- SZENCI, O., E. BRYDL and C. A. BAJCSY (1991): Effect of storage on measurement of ionized calcium and acid-base variables in equine, bovine, ovine, and canine venous blood. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199, 1167-1169.
- SZENCI, O., M. A. TAVERNE, S. BAKONYI and A. ERDODI (1988): Comparison between pre- and postnatal acid-base status of calves and their perinatal mortality. *Vet. Q.* 10, 140-144.
- SZENCI, O., I. TOROS and A. SARI (1981): Changes of acid-base balance in Holstein-Friesian calves during the first two days after birth. *Acta. Vet. Acad. Sci. Hung.* 29, 143-151.
- TOFFALETTI, J. (1994): Use of novel preparations of heparin to eliminate interference in ionized calcium measurements: have all the problems been solved? *Clin. Chem.* 40, 508-509.
- TOPPING, D. L. and P. A. MAYES (1971): The concentration of fructose, glucose and lactate in the splanchnic blood vessels of rats absorbing fructose. *Nutr. Metab.* 13, 331-338.
- TSCHUDI, P. R. (1998): Evaluation des tragbaren Blutgasanalysators i-STAT. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 140, 507-512.
- WAIZENHÖFER, H. (1977). Das Verhalten von pH(akt.), PO₂ und PCO₂ im venösen, kapillären und arteriellen Blut sowie von Laktat und Pyruvat im Venenblut neugeborener Kälber. Dissertation, Freie Universität Berlin.
- WAIZENHOFER, H. und M. MÜLLING (1978a): Untersuchungen über das Verhalten von pH(akt.), PO₂ und PCO₂ im venösen, kapillären und arteriellen Blut neugeborener Kälber. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 91, 173-176.
- WAIZENHOFER, H. und M. MÜLLING (1978b): Laktat-, Pyruvat- und aktuelle pH-Werte im venösen Blut neugeborener Kälber. *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* 91, 186-188.

BERCHTOLD, ZAREMBA, GRUNERT. (1990): 8. Kälberkrankheiten. In WALSER, K., H. BOSTEDT, Hrsg., Neugeborenen- und Säuglingskunde der Tiere. 8. Auflage, , Enke Verlag, Stuttgart, 266-267.

WALSER, K. und H. MAURER-SCHWEIZER (1978): Die Asphyxie der Neugeborenen. Tierärztl. Prax. 6, 451-459.

ZERBE, H., D. K. ZIMMERMANN und A. BENDIX (2008): Früh- und Spätasphyxie beim Kalb. Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. Tierärztl. Prax. 36, 163-169.

LEBENS LAUF

Name: Götz-Lange, Eva-Maria

Geburtsdatum: 23. Juli 1980

Geburtsort: Weissenburg/Bayern

Nationalität: Deutschland

Heimatort: Weissenburg/Bayern

1986-1990 Grundschule in Weissenburg/Bayern

1990-1999 Gymnasium in Weissenburg/Bayern mit Abitur

1999-2005 Studium der Veterinärmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität
München mit Staatsexamen

2005-2007 Assistentin am Institut für Veterinärpathologie der Vetsuisse-Fakultät
Universität Zürich

2007-2009 Assistentin in der Tierarztpraxis am Tannenberg, Waldkirch (SG)

2009-2010 Assistentin und Doktorandin am Departement für Nutztiere, Klinik für
Fortpflanzungsmedizin, Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

2010-2011 Assistentin in der Tierarztpraxis Dr. Christian Müller

ab 2011 Teilinhaberin Tierarztpraxis am Pfannenstil

14. Februar 2012

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben:

Herrn Prof. Dr. U. Bleul für die Überlassung des Themas, die Übernahme des Referates und die jederzeit gewährte intensive fachliche Unterstützung und Betreuung bei der Durchführung und Erstellung dieser Arbeit.

Frau Prof. Dr. med. vet. Regina Hofmann-Lehmann für die Übernahme des Korreferates.

Meinen Kollegen Herrn Dr. med. vet. Tobias Gerig, Herrn med. vet. Manuel Adler und Herrn med. vet. Domenico Waldvogel für die gute Zusammenarbeit und für die Durchführung der Kaiserschnitte, aus denen ich die Kälber beproben durfte.

Frau Brigitte König für die photometrischen L-Laktatanalysen.

Meinem Mann, Herrn Dr. Christian Götz für die wissenschaftliche Beratung und persönliche Unterstützung.

Der Firma Axonlab (Baden-Dättwil) für die Unterstützung dieser Arbeit durch die Bereitstellung eines Teils der CG4+ Kartuschen.

Allen Assistenten der Nutztierklinik der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich für die gute Zusammenarbeit.

Allen Tierpflegern der Nutztierklinik der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich für die Unterstützung bei der Probengewinnung.

Ebenso möchte ich allen danken, die mich während der Erstellung dieser Arbeit persönlich unterstützt haben.